



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η επίδραση των προβιοτικών στα αυτοάνοσα νοσήματα

Βουβουνίκου Μαρία - Διονυσία
Επιστήμονας Τροφίμων & Διατροφής

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Φωτουλάκη Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Τμήματος Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ,
Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Ρουσάκη - Σουλτσέ Αγγελική - Βικτώρια, Καθηγήτρια Δερματολογίας, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

ΛΑΡΙΣΑ, 2021



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



The effect of probiotics on autoimmune diseases

LARISSA, 2021

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες	5
Περίληψη	6
Abstract	7
Συντομογραφία	8
Εισαγωγή	9
Γενικό Μέρος	11
1. Μικροοργανισμοί	12
1.1 Ανθρώπινο Μικροβίωμα	12
1.2 Το μικροβίωμα του εντέρου	13
1.2.1 Τι οδηγεί σε ανισορροπία του εντερικού μικροβιώματος;	14
2. Αυτοάνοσα Νοσήματα	16
2.1 Ανοσοποιητικό Σύστημα	16
2.1.1 Αυτοανοσία	16
2.1 Ορισμός Αυτοάνοσων Νοσημάτων	17
2.2 Επιπολασμός	19
2.3 Μηχανισμός Παθογένειας	19
2.4 Ο Ρόλος του Εντερικού Μικροβιώματος στα Αυτοάνοσα Νοσήματα	22
3. Προβιοτικά	23
3.1 Ορισμός	23
3.2 Ασφάλεια	24
3.3 Υποβολή ισχυρισμού υγείας	25
3.4 Ευεργετικές επιδράσεις των προβιοτικών στην υγεία	25
3.5 Παρενέργειες των προβιοτικών	27
3.6 Μηχανισμοί δράσης	28
3.7 Τα Προβιοτικά και η διαφοροποίηση του Ανοσοποιητικού Συστήματος	28
Ειδικό Μέρος	31
1. Σκοπός	32
2. Μέθοδοι	33
2.1 Στρατηγική αναζήτησης και καθορισμός κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού.	33
2.2 Αξιολόγηση αποτελεσμάτων και εξαγωγή δεδομένων	33
3. Αποτελέσματα	34
3.1 Μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση	34

3.2 Κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους	38
3.2.1 Η αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα	39
3.2.2 Η αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στη Ψωρίαση	42
3.2.3 Η αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στην ΙΦΝΕ	44
3.2.4 Η αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στη Σκλήρυνση κατά πλάκας	46
4. Συζήτηση	48
Βιβλιογραφικές αναφορές	51

Ευχαριστίες

Η συγκεκριμένη διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Η Διατροφή στην Υγεία και στη Νόσο» του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Με την περάτωση της εργασίας οφείλω να ευχαριστήσω τους καθηγητές του προγράμματος για τις συμβουλές τους και για τις σημαντικές γνώσεις που αποκόμισα κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την επιβλέπουσα καθηγήτρια κυρία Φωτουλάκη Μαρία για την προθυμία, το ενδιαφέρον και την υποστήριξη την οποία μου παρείχε. Η καθοδήγηση της και οι συμβουλές τις ήταν καθοριστικές για το τελικό αποτέλεσμα.

Επιπλέον θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, καθηγητή Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κύριο Καψωριτάκη Ανδρέα και την Καθηγήτρια Δερματολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κυρία Ρουσσάκη - Σουλτσέ Αγγελική - Βικτώρια καθώς τα μαθήματα που μας δίδαξαν ενέπνευσαν περισσότερο το ενδιαφέρον μου για τα προβιοτικά και αποτέλεσαν το κίνητρο για την επιλογή του θέματος αυτής της εργασίας.

Πάνω από όλα όμως, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την οικογένεια και τους φίλους μου για την υποστήριξη και την συμπαράσταση που μου προσφέρουν σε οτιδήποτε και αν επιχειρώ.

Η εργασία είναι αφιερωμένη στους ανθρώπους
που έρχονται αντιμέτωποι με τα αυτοάνοσα νοσήματα και έχουν μάθει να ζουν με αυτά.

Περίληψη

Περιεχόμενο: Τα αυτοάνοσα νοσήματα παρουσιάζουν ραγδαία αύξηση την τελευταία δεκαπενταετία και αποτελούν ένα από τα πιο σοβαρά προβλήματα δημόσιας υγείας στις σύγχρονες κοινωνίες. Το μικροβίωμα του εντέρου ρυθμίζει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και τις ανοσολογικές αποκρίσεις έναντι σε παθογόνους μικροοργανισμούς που μπορούν να προκαλέσουν λοίμωξη. Η εντερική δυσβίωση αποτελεί το κλειδί για τη πρόληψη και τη διαχείριση των αυτοάνοσων νοσημάτων μέσω της χορήγησης προβιοτικών.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εξαγωγή σαφούς συμπεράσματος αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των προβιοτικών ως συμπληρωματική θεραπευτική αντιμετώπιση των αυτοάνοσων νοσημάτων.

Υλικά και Μέθοδος: Η συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA. Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Pubmed, Medline, Scopus, Science Direct, Google Scholar και Ιατροτέκ. Συμπεριελήφθησαν μελέτες που αφορούσαν την επίδραση της χορήγησης προβιοτικών συμπληρωμάτων και το μηχανισμό δράσης τους στα αυτοάνοσα νοσήματα.

Αποτελέσματα: Ένα σύνολο από 589 μελέτες προέκυψαν κατά την αρχική αναζήτηση, ενώ μετά την αφαίρεση διπλότυπων, μη σχετικών με το υπό μελέτη θέμα, καθώς και μελετών που δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής προέκυψαν συνολικά δώδεκα μελέτες, οι οποίες κρίθηκαν κατάλληλες για εισαγωγή στη συστηματική ανασκόπηση. Η πλειονότητα των μελετών που εξετάστηκαν απέδειξε σημαντικές ευεργετικές επιδράσεις. Με βάση τα αποτελέσματα των μελετών η χορήγηση προβιοτικών μπορεί να μειώσει τους προ-φλεγμονώδεις βιοδείκτες σε ασθενείς με PA, Ψωρίαση, ΣκΠ, και ΙΦΝΕ. Η χορήγηση προβιοτικών στελεχών βελτίωσε σημαντικά την κλινική εικόνα της νόσου σε ασθενείς με PA, και ψωρίαση, ενώ το προβιοτικό VSL#3 μείωσε τις υποτροπές σε ασθενείς με ΕΚ.

Συμπέρασμα: Με βάση τα αποτελέσματα των μελετών το μικροβίωμα του εντέρου αποτελεί έναν σημαντικό τροποποιήσιμο παράγοντα για την πρόληψη, τη διαχείριση αλλά κυρίως για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των αυτοάνοσων νοσημάτων. Τα μέχρι τώρα δεδομένα σχετικά με τους μηχανισμούς δράσης αλλά και τις ευεργετικές επιδράσεις των προβιοτικών, δεν είναι επαρκούν ώστε να εξαχθούν ακριβή συμπεράσματα και απαιτούνται περισσότερες αποδείξεις από κλινικές δοκιμές για να επιβεβαιωθούν οι επιδράσεις αυτές.

Λέξεις κλειδιά: Αυτοάνοσα Νοσήματα, Προβιοτικά, Βιοδραστικές ενώσεις, Μικροβίωμα, Υγεία

Abstract

Background: Autoimmune diseases have increased rapidly over the past fifteen years and they are one of the most serious public health problems in modern human societies. The intestinal microbiota regulates the function of the immune system and immune responses against pathogenic microorganisms that can cause infection. Intestinal dysbiosis is the key to prevention and management of autoimmune diseases through probiotic administration.

Aim: The purpose of this study was to draw a clear conclusion on the efficacy of probiotics as complementary treatment of autoimmune diseases.

Methods: Data was extracted, analyzed, and recorded in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. Online databases Pubmed, Medline, Scopus, Science Direct, Google Scholar and Iatrotek were systematically searched. Studies included on the impact of the administration of probiotic supplements and their mechanism of action on autoimmune diseases.

Results: A total of 589 studies screened during the search. A total of twelve studies considered suitable for the systematic review. Most of the studies demonstrated significant beneficial effects. Based on the results, probiotics can reduce the pro-inflammatory biomarkers in patients with RA, Psoriasis, MS, and IBD. Probiotic strains significantly improved the clinical picture of the disease in patients with RA, and psoriasis, while probiotic VSL # 3 reduced recurrences in patients with CD.

Conclusions: Based on the results of the studies, intestinal microbial is an important modifiable factor in prevention and treatment of autoimmune diseases. So far, the data on the mechanisms of action and the beneficial effects of probiotics are not sufficient to draw accurate conclusions and more evidence is needed from clinical trials to confirm these effects.

Keywords: Autoimmune diseases, Probiotic, Bioactive compounds, Microbiome, Health

Συντομογραφία

5-ASA	5-aminosalicylic acid
ACR	American College of Radiology
CAIA	Clinical activity index assessment
DAS28	Disease Activity Score
FCAL	Καλπροτεκτίνη κοπράνων
HAQ	Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Υγείας του Stanford
HOMA B	Homeostasis model of assessment estimated B cell function
HOMA IR	Homeostatic Model Assessment for insulin resistance
hs-CRP	Υψηλής ευαισθησίας CRP
IL-	Ιντερλευκίνη-
INF-	Ιντερφερόνη-
MFI	mean fluorescence intensity
NF-κB	Nuclear Factor kappa Beta
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PGA	Physician Global Assessment
QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
TGF-	Transforming Growth Factor-
TNF-	Tumor Necrosis Factor-
VAS	Visual Analogue Scale

Εισαγωγή

Τρισεκατομμύρια μικροοργανισμοί συμβιών στον οργανισμό μας, ξεπερνώντας κατά 5-10 φορές τον αριθμό των κυττάρων μας. Την τελευταία δεκαετία η πρόοδος της βιοπληροφορικής και των γενετικών μεθόδων (προσδιορισμός της αλληλουχίας του γονιδίου 16s RNA), οδήγησαν στην καλύτερη κατανόηση του μικροβιώματος. Το μικροβίωμα χαρακτηρίζεται από πολλούς ερευνητές ως ένα νέο όργανο, εξαιτίας της αλληλεπίδρασης των εντερικών βακτηρίων με τον ξενιστή. Το εντερικό μικροβίωμα αποτελείται κυρίως από φύλα των Firmicutes και Bacteroidetes. Ο σύγχρονος τρόπος ζωής και "η δυτικού τύπου διατροφή" μπορεί να μεταβάλλει τη σύνθεση του μικροβιώματος, οδηγώντας στην ενεργοποίηση μηχανισμών που προάγουν τη φλεγμονή και οδηγούν σε παθολογικές καταστάσεις.

Η αλλοίωση της μικροβιακής σύνθεσης παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ασθενειών, όπως οι αλλεργίες και τα αυτοάνοσα νοσήματα. Τα αυτοάνοσα νοσήματα αποτελούν ένα σύγχρονο πρόβλημα υγείας με σημαντικές οικονομικές αλλά και ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις. Η παθογένεια των αυτοάνοσων νοσημάτων παραμένει ακόμα άγνωστη. Στα περισσότερα από αυτά υπάρχει γενετικό υπόβαθρο, το οποίο φαίνεται να πυροδοτείται από περιβαλλοντικούς, ορμονικούς αλλά και νευροψυχολογικούς παράγοντες. Κατά κανόνα τα νοσήματα αυτά παρουσιάζουν εξάρσεις και υφέσεις για το λόγο αυτό η θεραπευτική προσέγγιση στοχεύει πρωτίστως στην καταστολή των συμπτωμάτων. Η θεραπευτικές παρεμβάσεις, με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα, κατάφεραν να μειώσουν τις εξάρσεις βελτιώνοντας την καθημερινότητα των ασθενών. Δεδομένου του ενεργού ρόλου του εντερικού μικροβιώματος στο ανοσοποιητικό σύστημα, εξετάζονται οι τρόποι παρέμβασης στο μικροβίωμα του εντέρου και οι προοπτικές διαχείρισης για τον σχεδιασμό νέων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Στο πλαίσιο αυτό παρατηρείται αυξημένο ερευνητικό ενδιαφέρον για τον ρόλο των προβιοτικών και της χρήσης τους ως μέσο πρόληψης αλλά και ως μέσο θεραπείας τέτοιων ασθενειών. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και τον Οργανισμό Τροφίμων και Γεωργίας των Ηνωμένων Πολιτειών, τα προβιοτικά ορίζονται ως μία ετερογενής κατηγορία «ζωντανών μη παθογόνων μικροοργανισμών, οι οποίοι όταν χορηγούνται σε κατάλληλες ποσότητες συμβάλλουν θετικά στην υγεία του ξενιστή» (FAO/WHO, 2002). Η κατανάλωση προβιοτικών αποσκοπεί κυρίως στην αποκατάσταση της εντερικής μικροχλωρίδας με ωφέλημα μικροβιακά στελέχη, αποδίδοντας οφέλη στον οργανισμό. Τα προβιοτικά μπορούν να ενισχύσουν το ανοσοποιητικό σύστημα επεμβαίνοντας στην «Υπόθεση υγιεινής», η οποία υποδηλώνει ότι η έλλειψη έκθεσης σε μικροβιακά ερεθίσματα στην παιδική ηλικία είναι ο κύριος παράγοντας πίσω από την παθογένεια των αυτοάνοσων νοσημάτων και των αλλεργικών αντιδράσεων. Κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους αναδεικνύουν ότι μία από τις προσεγγίσεις για τη διατήρηση ή την αποκατάσταση της ανοσολογικής ισορροπίας και επομένως, την πρόληψη ή τη θεραπεία ασθενειών, είναι η χρήση προβιοτικών με τη μορφή ζυμωμένων τροφών ή προβιοτικών συμπληρωμάτων. Τα υπάρχοντα στοιχεία υποδηλώνουν ότι τα προβιοτικά διατηρούν τον έλεγχο του ανοσοποιητικού συστήματος, διαφοροποιώντας τα κύτταρα (Th1, Th2, Th17, Treg, T κυτταροτοξικά) και τα χυμικά (B κύτταρα) και προκαλούν ανοσολογικές αντιδράσεις.

Πολλές μελέτες έχουν γίνει για την επίδραση των προβιοτικών στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ). Τα ποσοστά υποτροπής σε ασθενείς με νόσο Crohn ήταν μειωμένα σε έρευνα όπου χορηγήθηκε *Saccharomyces boulardii* και μεσαλαζίνης σε αντίθεση με τους ασθενείς στους οποίους

χορηγήθηκε μόνο μεσαλαζίνη. Ορισμένα στελέχη *Lactobacilli* παρουσιάζουν αντιμικροβιακή δράση έναντι στο ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Φαίνεται πως σε συγχωρήγηση προβιοτικών με σχήματα εκρίζωσης του ελικοβακτηρίου μειώνονται οι παρενέργειες των αντιβιοτικών. Συμπερασματικά τα προβιοτικά δεν αντικαθιστούν τα υπάρχοντα σχήματα εκρίζωσης, βελτιώνουν όμως την αποτελεσματικότητα της αντιμικροβιακής αγωγής. Μελέτες για την αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στην ελκώδη κολίτιδα δείχνουν ελάττωση των υποτροπών σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν στελέχη *E. Coli nissle 1917*, *Saccharomyces boulardii*, VSL#3. Σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο έρευνες δείχνουν πως τα γαλακτικά βακτήρια βελτιώνουν τα γαστρεντερικά συμπτώματα της νόσου, όπως την παλινδρόμηση του οισοφάγου και το φούσκωμα. Τέλος, φαίνεται να υπάρχει έλλειψη επαρκούς ερευνάς σχετικά με τις επιδράσεις των προβιοτικών στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Ειδικότερα για αυτοάνοσα νοσήματα όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας, απαιτείται πρόσθετη *in vivo* και *in vitro* έρευνα για την παροχή ορθών στοιχείων και λεπτομερών πληροφοριών για τις ευεργετικές επιπτώσεις των προβιοτικών.

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η απόκτηση σφαιρικότερης γνώσης σχετικά με τις ευεργετικές ιδιότητες των προβιοτικών στις αυτοάνοσες ασθένειες και να αποτελέσει ένα εργαλείο για γιατρούς ή άλλους επαγγελματίες υγείας γιατί είναι ανθρωπίνως αδύνατο να μελετηθεί το σύνολο της βιβλιογραφίας ξεχωριστά για κάθε νόσημα. Η συστηματική ανασκόπηση προσφέρει το πλεονέκτημα να μπορούν σε σύντομο χρονικό διάστημα να μελετήσουν το σύνολο των εξελίξεων.

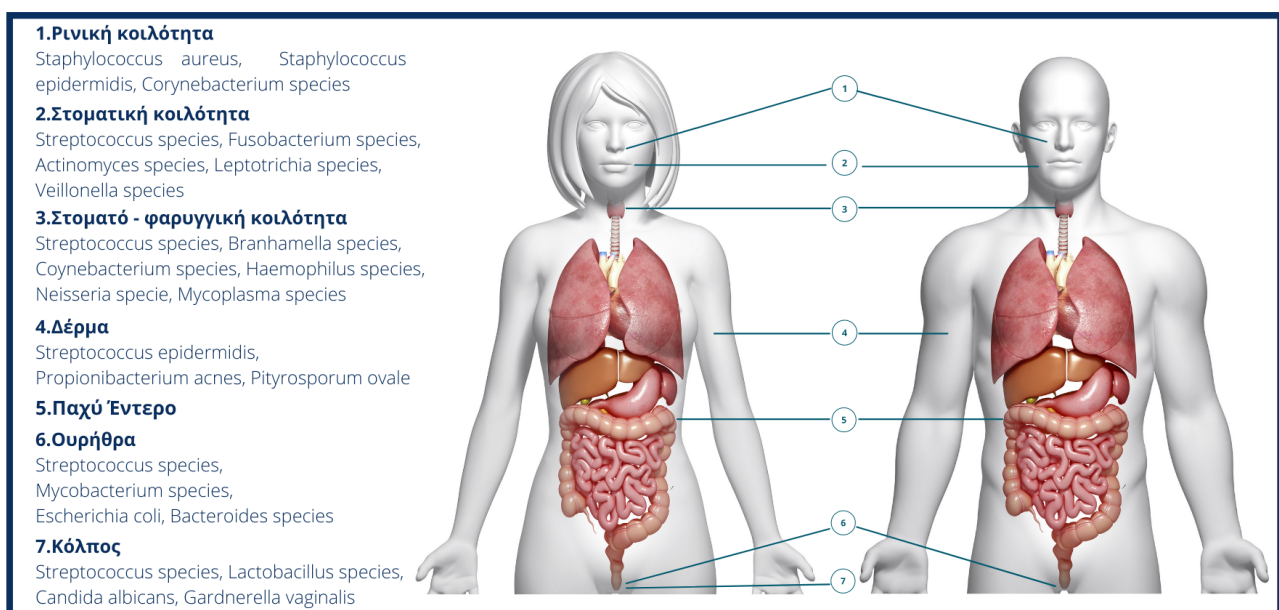
Γενικό Μέρος

1. Μικροοργανισμοί

Η μελέτη των μικροοργανισμών ξεκίνησε από το 1665 όταν ο Robert Hooke και ο Antoni van Leeuwenhoek ανακάλυψαν την ύπαρξη τους χρησιμοποιώντας απλό μικροσκόπιο. Οι μικροοργανισμοί αναμφίβολα δημιουργούν μερικές από τις μεγαλύτερες προκλήσεις ασθενειών στον κόσμο (ελονοσία, χολέρα, τροφικές και άλλες μολυσματικές ασθένειες). Σήμερα όμως, γνωρίζουμε ότι μπορούμε να αρρωστήσουμε μόνο από το 1% των μικροβίων [1]. Ως επί το πλείστον τα μικρόβια έχουν ευεργετική δράση και βοηθούν στην διατήρηση της υγείας και της ευημερίας μας. Τα ωφέλιμα αυτά μικρόβια παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην αναγέννηση του εδάφους, στην διάσπαση οργανικών ρύπων αλλά και στην παραγωγή ορισμένων τροφίμων (π.χ. γιαουρτιού, τυριού, ψωμιού, σοκολάτας, καφέ, μπίρας) [1].

1.1 Ανθρώπινο Μικροβίωμα

Το ανθρώπινο σώμα περιέχει τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς (βακτήρια, ιούς, μύκητες και παράσιτα) που ξεπερνούν τα ανθρώπινα κύτταρα σε αναλογία 10:1 [2]. Το σύνολο αυτών των μικροοργανισμών, ονομάζεται μικροβίωμα και είναι μοναδικό για κάθε άτομο όπως το δακτυλικό αποτύπωμα. Άλλοι συχνοί όροι που χρησιμοποιούνται είναι "φυσιολογική μικροχλωρίδα", "συμβιωτικά μικρόβια", "αυτόχθονη μικροχλωρίδα του ανθρώπου". Το μικροβίωμα αποτελείται από το βακτηρίωμα, το ιώμα και το μύκωμα, τα οποία είναι το σύνολο των γονιδιωμάτων των βακτηρίων, των ιών και των μυκήτων αντίστοιχα και καθορίζεται εν μέρει από τον γονότυπο του ξενιστή και από τον αρχικό βακτηριακό αποικισμό κατά την γέννηση [3]. Κάθε όργανο έχει το δικό του μικροβίωμα (π.χ. μικροβίωμα του δέρματος, του εντέρου, του στόματος, του κόλπου και των αεραγωγών) με σύνθεση όμως που διαφέρει κατά τόπους (Εικόνα 1). Οι περισσότεροι μικροοργανισμοί περιέχονται στο γαστρεντερικό σωλήνα [4].

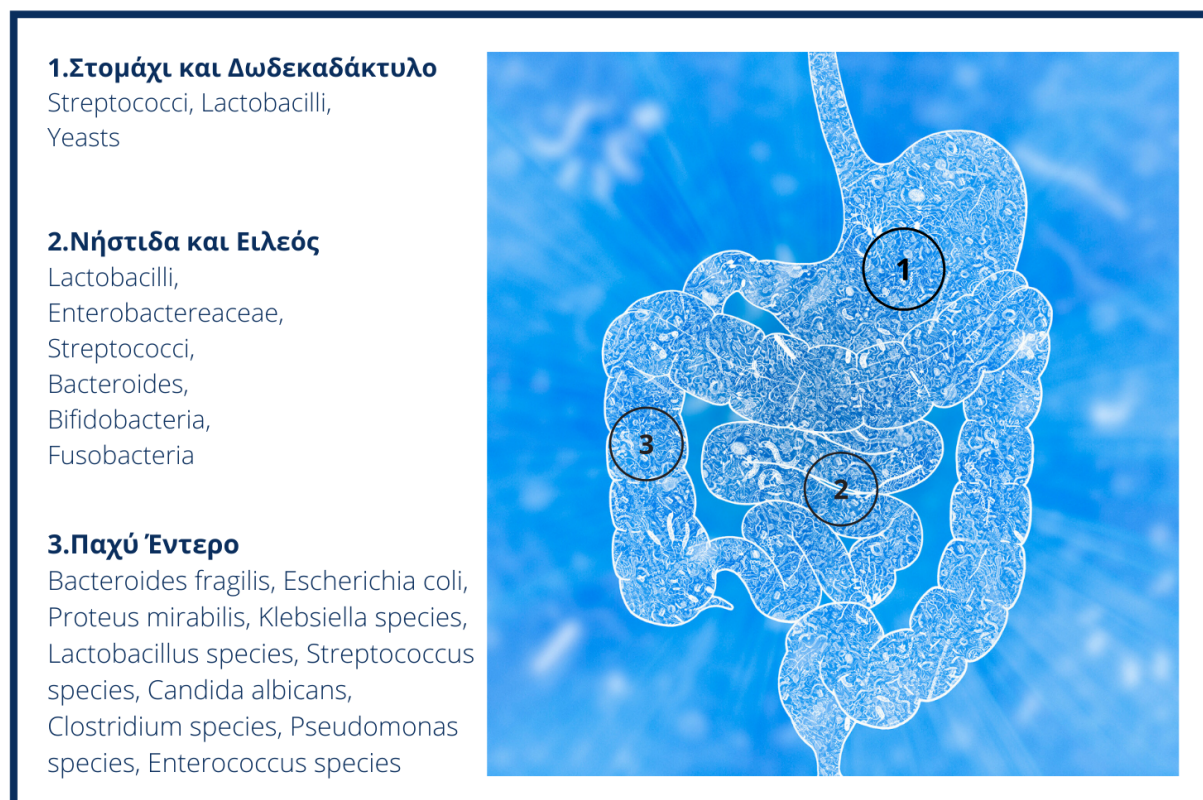


Εικόνα 1: Κυρίαρχα φύλα ανθρώπινου μικροβιώματος.

Τα τελευταία χρόνια, έχουν δαπανηθεί περισσότερα από 1,4 δισεκατομμύρια ευρώ στην έρευνα του ανθρώπινου μικροβιώματος [5]. Σήμερα η επιστημονική κοινότητα μιλάει για ένα “νέο όργανο” που συμμετέχει σε πολλές λειτουργίες του οργανισμού με κυριότερη αυτή του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι μικροοργανισμοί που φιλοξενούμε στο σώμα μας, μας είναι απαραίτητοι και βοηθούν να παραμένουμε υγιείς διεγείροντας το ανοσοποιητικό μας σύστημα. Ένα σύστημα χωρίς μικρόβια είναι πολύ ευάλωτο σε μολυσματικούς οργανισμούς (π.χ. νεογέννητα). Όταν το ανοσοποιητικό μας σύστημα δεν εκτίθεται σε μικροοργανισμούς δεν μπορεί να εκπαιδευτεί ώστε να αναγνωρίζει τι είναι αβλαβές και τι μπορεί να προκαλέσει ασθένεια. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα πολλές φορές να επιτίθεται σε σωματίδια τροφών προκαλώντας τροφικές αλλεργίες ή να στρέφεται ενάντια στον ίδιο τον οργανισμό, προκαλώντας αυτοάνοσες ασθένειες.

1.2 Το μικροβίωμα του εντέρου

Το ανθρώπινο έντερο αναφέρεται συχνά ως δεύτερος εγκέφαλος επειδή διαθέτει ανεξάρτητο νευρικό σύστημα. Το εντερικό νευρικό σύστημα είναι ένα περίπλοκο σύστημα περίπου 100 εκατομμυρίων νευρών ενσωματωμένων στο τοίχωμα του εντέρου που προέρχεται από τους ίδιους ιστούς με το κεντρικό νευρικό μας σύστημα. Επομένως, το εντερικό νευρικό σύστημα έχει πολλές δομικές και χημικές συνδέσεις με τον εγκέφαλο και μαζί με το μικροβίωμα του εντέρου (άξονας εγκεφάλου - εντέρου) επηρεάζουν σημαντικά την σωματική και ψυχολογική μας υγεία [6]. Τα βακτήρια του εντέρου (εικόνα 2) ρυθμίζουν την πέψη και το μεταβολισμό των τροφών, συμμετέχουν στην απορρόφηση ιόντων, στην παραγωγή βιταμινών, στην αντιμικροβιακή προστασία από τα παθογόνα και στην ανοσορρύθμιση [7].



Εικόνα 2: Κυρίαρχα φύλα στο εντερικό μικροβίωμα.

Τα τελευταία χρόνια, έχουν δαπανηθεί περισσότερα από 1,4 δισεκατομμύρια ευρώ στην έρευνα του ανθρώπινου μικροβιώματος [5]. Σήμερα η επιστημονική κοινότητα μιλάει για ένα “νέο όργανο” που συμμετέχει σε πολλές λειτουργίες του οργανισμού με κυριότερη αυτή του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι μικροοργανισμοί που φιλοξενούμε στο σώμα μας, μας είναι απαραίτητοι και βοηθούν να παραμένουμε υγιείς διεγείροντας το ανοσοποιητικό μας σύστημα. Ένα σύστημα χωρίς μικρόβια είναι πολύ ευάλωτο σε μολυσματικούς οργανισμούς (π.χ. νεογέννητα). Όταν το ανοσοποιητικό μας σύστημα δεν εκτίθεται σε μικροοργανισμούς δεν μπορεί να εκπαιδευτεί ώστε να αναγνωρίζει τι είναι αβλαβές και τι μπορεί να προκαλέσει ασθένεια. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα πολλές φορές να επιτίθεται σε σωματίδια τροφών προκαλώντας τροφικές αλλεργίες ή να στρέφεται ενάντια στον ίδιο τον οργανισμό, προκαλώντας αυτοάνοσες ασθένειες.

1.2.1 Τι οδηγεί σε ανισορροπία του εντερικού μικροβιώματος;



Εικόνα 3: Παράγοντες που επηρεάζουν την μικροβιακή σύνθεση.

Το μικροβίωμα δεν παραμένει σταθερό καθόλη τη διάρκεια της ζωής μας. Αρχίζει να διαμορφώνεται μέσα στη μήτρα όπως μαρτυρούν ευρήματα από το μηκόνιο και παίρνει την βασική του υπόσταση κατά τον τοκετό. Ορισμένοι παράγοντες, όπως ο τρόπος γέννησης (φυσιολογικός τοκετός ή καισαρική), το είδος της διατροφής του βρέφους (μητρικός θηλασμός ή συνθετική διατροφή) και η παρουσία συγκεκριμένων μικροβίων στο περιβάλλον ανάλογα τον τόπο και τη χώρα γέννησης του βρέφους (αναπτυσσόμενες ή ανεπτυγμένες χώρες) συντελούν σε διαφορετικό μικροβιακό αποικισμό. Το μικροβίωμα σταθεροποιείται στην ηλικία των 3-4 ετών και παραμένει έτσι σε όλη την ενήλικη ζωή (σε φυσιολογικές συνθήκες - συμβίωση) [10]. Η σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος ποσοτικοποιείται με μεθόδους που

βασίζονται στο DNA, όπως η αλληλουχία επόμενης γενιάς γονιδίων 16s ριβοσωμικού RNA. Τα μεταβολικά προϊόντα του μικροβιώματος είναι πλέον μετρήσιμα στα κόπρανα και στον ορό χρησιμοποιώντας μεταβολομικές μεθόδους [11].

Η μικροβιακή αυτή σύνθεση μπορεί να τροποποιηθεί ποιοτικά αλλά και ποσοτικά από τον τρόπο ζωής, τη διατροφή, την ηλικία και άλλους παράγοντες (φάρμακα, υπόθεση υγιεινής) [10,11] (εικόνα 3). Συγκεκριμένα τρόφιμα, όπως τα γλυκαντικά (ασπαρτάμη, σουκραλόζη, σακχαρίνη), τα πρόσθετα τροφίμων (γαλακτοματοποιητές) αλλά και δίαιτες (χορτοφαγία, ωμοφαγία, ελεύθερης γλουτένης), φαίνεται από μελέτες σε ζώα να έχουν αρνητικές επιπτώσεις στο μικροβίωμα του εντέρου. Η φαρμακευτική αγωγή είναι ένας από τους βασικότερους παράγοντες διαμόρφωσης της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος. Τα αντιβιοτικά θεωρούνται “ο πιο γνωστός εχθρός” του εντέρου, όχι μόνο για τις μεταβολές στο μικροβίωμα αλλά και εξαιτίας των υψηλότερων ποσοστών γαστρεντερικών λοιμώξεων από τη χρήση τους. Τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται ως αγωγή για την καταστροφή παθογόνων μικροοργανισμών, όμως ταυτόχρονα καταστρέφονται και ωφέλιμοι μικροοργανισμοί της εντερικής μικροχλωρίδας. Επιπλέον, η λήψη αντιβιοτικών οδηγεί σε υπεραύξηση του *Clostridium difficile*, ένα θετικό κατά Gram υποχρεωτικά αναερόβιο παθογόνο βακτήριο, που μπορεί να προκαλέσει ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα. Ορισμένα αντιβιοτικά όπως η κλινδαμυκίνη, μπορούν να αναστείλουν την ανάπτυξη μικροοργανισμών έως και 2 έτη μετά τη λήψη τους. Εκτός από τα αντιβιοτικά, σύμφωνα με μια νέα ολλανδική έρευνα μερικά ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα όπως οι αναστολείς πρωτονίων και μετορμίνη μπορούν να αλλάξουν τη μεταβολική λειτουργία και τα γονίδια της αντιμικροβιακής αντοχής του εντερικού μικροβιώματος. Ο επιπολασμός των αλλεργιών και άλλων παθήσεων που οφείλονται σε αυτοανοσία, αυξήθηκαν σημαντικά τα τελευταία 30 χρόνια. Οι γονιδιακές μεταβολές από μόνες τους δεν μπορούσαν να αιτιολογήσουν μια τόσο έντονη αύξηση, γεγονός που οδήγησε σε μια ενδιαφέρουσα θεωρία, την “υπόθεση της υγιεινής”. Η θεωρία αναφέρεται στο σύγχρονο τρόπο ζωής, ο οποίος είναι σχεδόν αποστειρωμένος. Ουσιαστικά η υπόθεση υγιεινής υποστηρίζει ότι η μειωμένη έκθεση σε μικρόβια στην παιδική ηλικία, επηρεάζει την “ωρίμανση” του ανοσοποιητικού συστήματος και την ικανότητα του να αναγνωρίζει παθογόνους μικροοργανισμούς. Οι μεταβολές στη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου και οι αλλαγές στη μεταβολική της δραστηριότητα (δυσβίωση), αποτελούν σημαντικούς παράγοντες, οι οποίοι προδιαθέτουν την ανάπτυξη συγκεκριμένων ασθενειών, όπως οι αλλεργίες, η παχυσαρκία και τα αυτοάνοσα νοσήματα [12].

2. Αυτοάνοσα Νοσήματα

2.1 Ανοσοποιητικό Σύστημα

Το ανοσοποιητικό σύστημα μαζί με άλλα συστήματα του ανθρώπινου σώματος, όπως το νευρικό, το ενδοκρινολογικό και το μεταβολικό σύστημα διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση της υγείας μας. Το ανοσοποιητικό σύστημα περιλαμβάνει χυμικούς παράγοντες (πρωτεΐνες συμπληρώματος), και ανοσοκύτταρα μαζί με τα προϊόντα τους (αντισώματα, κυτταροκίνες) [12]. Αυτό το σύστημα χυμικών και κυτταρικών παραγόντων επιτελεί τρεις πολύ σημαντικές λειτουργίες:

- Μέσω της ανοσολογικής απόκρισης, είναι υπεύθυνο για την άμυνα του οργανισμού
- Μέσω της ανοσορρύθμισης, προλαμβάνει κυτταρικές μεταβολές (νεοπλασίες) και παρεμποδίζει την εξέλιξη της ανοσιακής απόκρισης σε αυτοανοσία.
- Μέσω της ανοσολογικής ανοχής, εκπαιδεύεται ώστε να αναγνωρίζει και να μην αντιδρά ενάντια σε στοιχεία που προέρχονται από τον ίδιο τον οργανισμό (κύτταρα, πρωτεΐνες) ή σε παράγοντες που είναι βοηθητικοί για την επιβίωση του (σωματίδια τροφών, μικροβίωμα).

2.1.1 Αυτοανοσία

Η ικανότητα του οργανισμού να αναγνωρίζει τα δικά του φυσιολογικά συστατικά ως εαυτό και να μην αντιδρά ορίζεται ως ανοσιακή ανοχή. Σε ορισμένα άτομα η ανοσιακή ανοχή διαταράσσεται με αποτέλεσμα το ανοσοποιητικό σύστημα να αντιδρά σε οτιδήποτε δεν μπορεί να αναγνωρίσει ως βλαβερό ή μη για τον οργανισμό και να το καταστρέψει (αυτοανοσία). Η αυτοανοσία είναι η παρουσία αντισωμάτων (παράγονται από Β λεμφοκύτταρα) και Τ λεμφοκυττάρων που κατευθύνονται έναντι φυσιολογικών συστατικών ενός ατόμου (αυτοαντιγόνα). Τα αυτοαντιγόνα συνήθως αποτελούνται από πρωτεΐνες ή πρωτεΐνες συμπλοκοποιημένες σε νουκλεϊκά οξέα. Τα αντισώματα και τα Τ λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν τα αυτοαντιγόνα ονομάζονται "αυτοαντισώματα" και "αυτοαντιδραστικά Τ κύτταρα" [13]. Αυτή η διαταραγμένη αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος προκαλείται κυρίως από τις παρακάτω παθολογικές διαδικασίες [14]:

- Τροποποιημένα «Ιδια» αντιγόνα
- Απελευθέρωση απομονωμένων αντιγόνων
- Αναστολή της δράσης των κατασταλτικών Τ - κυττάρων
- Μοριακή Μίμηση
- Διαταραχή στην έκφραση MHC Μορίων
- Σωματικές Υπερμεταλλάξεις

Η ανοσία δεν σημαίνει υποχρεωτικά και αυτοάνοση νόσο. Εάν χρησιμοποιήσουμε τα αυτοαντισώματα και τα αυτοαντιδραστικά Τ κύτταρα ως δείκτη αυτοανοσίας θα διαπιστώσουμε την ύπαρξη τους στα περισσότερα υγιή άτομα. Μέσα από άλλους ρυθμιστικούς μηχανισμούς το ανοσοποιητικό σύστημα

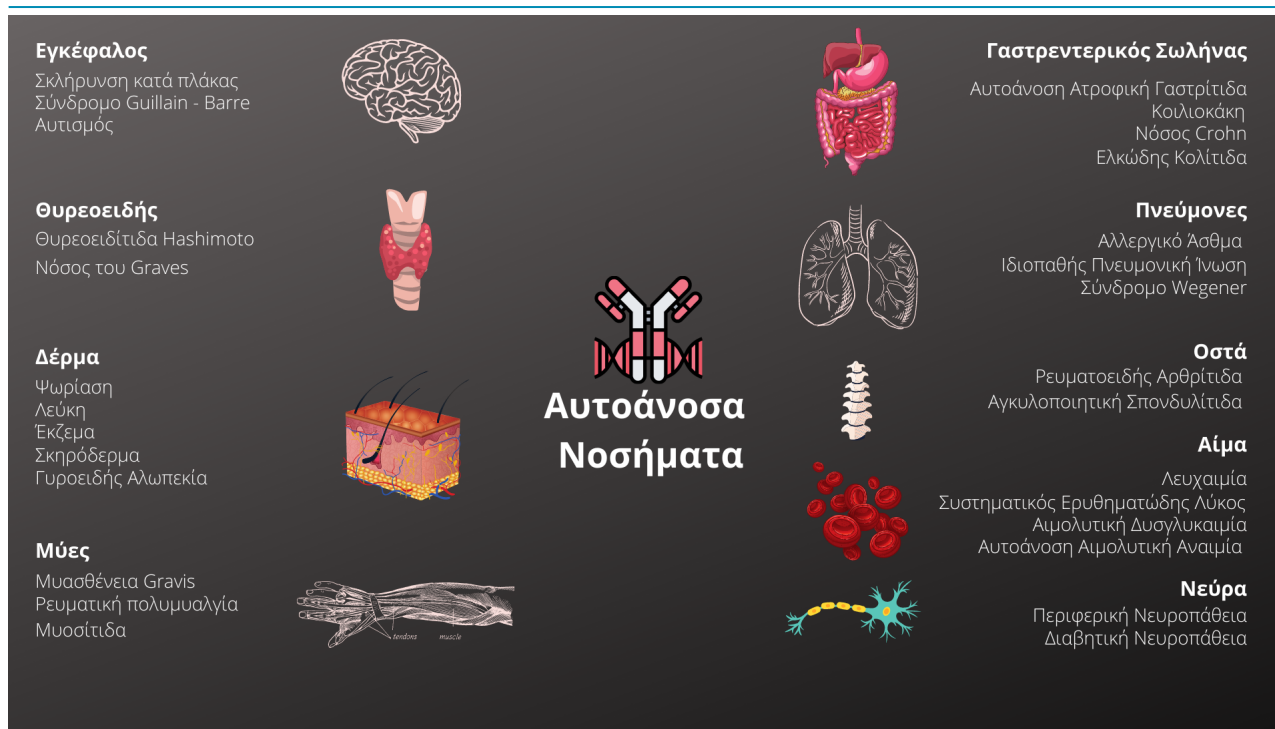
διατηρεί τις ισορροπίες και γι' αυτό δεν προκύπτει κάποιο νόσημα [15]. Όταν οι ισορροπίες διαταραχθούν, το ανοσοποιητικό σύστημα ενεργοποιείται και λανθασμένα επιτίθεται στα δικά του κύτταρα, ιστούς και όργανα που θα έπρεπε να προστατεύει. Τότε αρχίζει η φλεγμονή και η κλινική συμπτωματολογία των αυτοάνοσων νοσημάτων.

2.1 Ορισμός Αυτοάνοσων Νοσημάτων

Τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα, τα οποία αναπτύσσονται όταν τα αυτοαντισώματα (αυτοαντιδραστικά B) και τα T λεμφοκύτταρα προκαλούν παθολογική ή λειτουργική βλάβη σε όργανα ή σε ιστούς που περιέχουν τα αυτοαντιγόνα. Ένα νόσημα χαρακτηρίζεται ως αυτοάνοσο όταν συντρέχουν οι περισσότεροι από τους παρακάτω παράγοντες [16]:

1. Η ασθένεια συσχετίζεται με γονίδια που ρυθμίζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, όπως τα HLA αντιγόνα.
2. Στην παθογένεια συμμετέχει η απουσία αυτοανοχής σε ειδικά αυτοαντιγόνα, και ως εκ τούτου ταυτοποιείται η παρουσία αυτοαντισωμάτων και αυτοαντιδρώντων T λεμφοκυττάρων, αλλά και των αυτοαντιγόνων, ενάντια στα οποία αυτά στρέφονται.
3. Η μεταφορά T λεμφοκυττάρων ή αντισωμάτων αναπαράγει την ασθένεια σε άτομα προηγουμένως υγιή.
4. Η μελέτη σε ζωικά μοντέλα υποδεικνύει αυτοάνοσο μηχανισμό.
5. Η ανοσοκαταστολή ή η ανοσοτροποποίηση τροποποιεί τη φυσική εξέλιξη της ασθένειας.

Το ανοσοποιητικό σύστημα στα άτομα με αυτοάνοσα νοσήματα δεν είναι δυσλειτουργικό, είναι υπερδραστήριο. Ενεργοποιεί μηχανισμούς για να καταστρέφει δικά του όργανα και ιστούς που αναγνωρίζει ως ξένα. Ανάλογα με το όργανο/ιστό που βιάλλεται, εκδηλώνεται και διαφορετικό νόσημα (εικόνα 4). Τα αυτοάνοσα νοσήματα χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: σε οργανοειδικά, που μπορούν να προσβάλλουν μόνο ένα όργανο/ιστό και σε συστηματικά, που προσβάλλονται δύο ή και παραπάνω όργανα/ιστοί (Πίνακας 1).



Εικόνα 4: Αυτοάνοσα Νοσήματα

Οργανοειδικά Αυτοάνοσα Νοσήματα		Συστηματικά Αυτοάνοσα Νοσήματα	
Γαστρεντερικός Σωλήνας	Νόσος Crohn, Κοιλιοκάκη, Ελκώδης κολίτιδα	Δέρμα, Αρθρώσεις, Νεφροί, Καρδιά, Εγκέφαλος, Ερυθροκύτταρα	Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
Επινεφρίδια	Νόσος Addison	Αρθρώσεις, δέρμα	Ρευματοειδής Αρθρίτιδα
Θυρεοειδής	Θυρεοειδίτιδα Hashimoto, Νόσος Gravis	Σιελογόνοι αδένες, Δακρυϊκοί αδένες, Αρθρώσεις	Σύνδρομο Sjogren
Επινεφρίδια	Νόσος Addison	Νευρικό Σύστημα	Σύνδρομο Guillain - Barre
Νησίδια Langerhans	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου I	Αιμοφόρα αγγεία, Κόλποι, Πνεύμονες, Νεφροί	Κοκκιωμάτωση Wegener

Πίνακας 1: Αυτοάνοσα νοσήματα - Κατηγορίες

2.2 Επιπολασμός

Το ποσοστό του επιπολασμού των αυτοάνοσων ασθενειών δεν είναι ακριβές καθώς δεν υπάρχει μηχανισμός για την συστηματική συλλογή δεδομένων όπως σε άλλες ασθένειες. Από μελέτες με βάση τον επιπολασμό στις ΗΠΑ και πρωτογενών δεδομένων που συλλέγονται από μικρότερες χώρες που έχουν εξαιρετικούς επιδημιολογικούς πόρους (όπως οι σκανδιναβικές χώρες) εκτιμάται ότι οι αυτοάνοσες ασθένειες επηρεάζουν περίπου το 3% του πληθυσμού των ΗΠΑ [15].

Κοινά στοιχεία μεταξύ αυτοάνοσων νοσημάτων [17]:

- Σπάνια είναι “ορφανά” - Στις περισσότερες περιπτώσεις είναι πάνω από δύο και συνήθως το ένα αφορά τις αρθρώσεις.
- Φύλο - “Προτιμούν” τις γυναίκες. Τουλάχιστον το 85% των ασθενών με θυρεοειδίτιδα, συστηματική σκλήρυνση, συστηματικό ερυθματώδη λύκο και νόσο Sjögren είναι γυναίκες.
- Ηλικία - Παρόλο που οι περισσότερες ασθένειες μπορούν να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε ηλικία, ορισμένες ασθένειες εμφανίζονται κυρίως στην παιδική ηλικία και στην εφηβεία (π.χ. διαβήτης τύπου 1), στους ενήλικες 30-50 (π.χ. μυασθένεια Gravis, σκλήρυνση κατά πλάκας) και στους ηλικιωμένους (π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα, πρωτοπαθής συστηματική αγγειίτιδα).

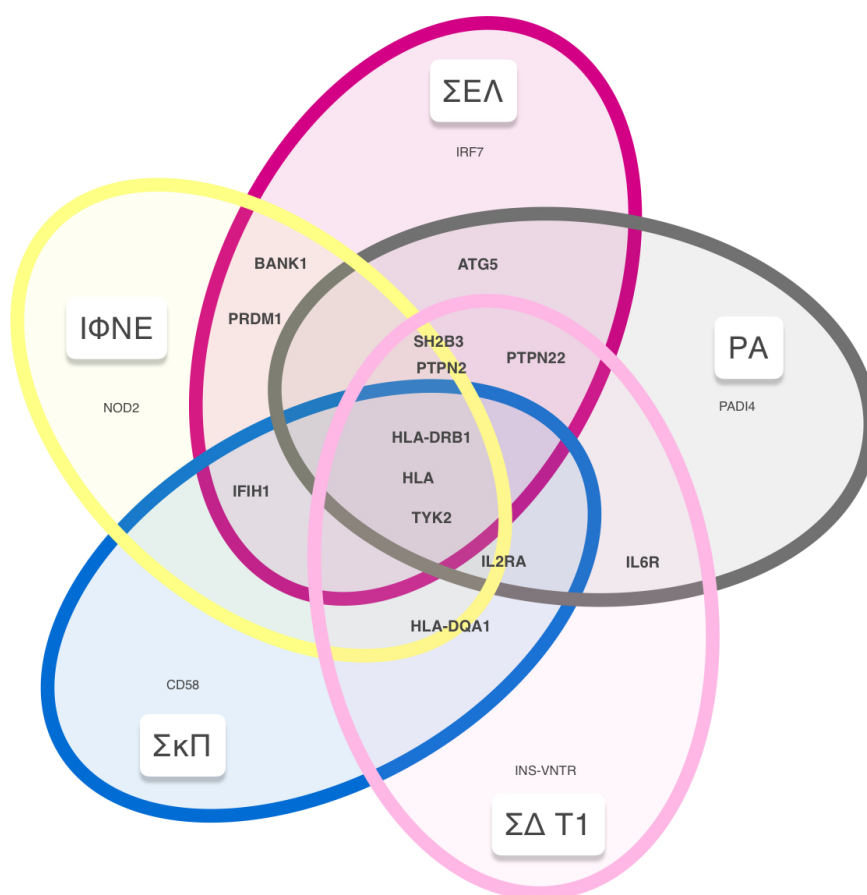
2.3 Μηχανισμός Παθογένειας

Παρά τις αυξανόμενες γνώσεις μας για τις ανοσιακές διαταραχές που μπορεί να οδηγήσουν σε αυτοανοσία, δεν γνωρίζουμε την αιτιολογία και τους συγκεκριμένους παράγοντες που ξεκινούν τη διαδικασία (ή τις διαδικασίες) που οδηγούν τελικά σε μια αυτοάνοση ασθένεια. Αυτή η έλλειψη κατανόησης οφείλεται κυρίως στο γεγονός πως τα αυτοάνοσα νοσήματα στους ανθρώπους είναι συνήθως ετερογενή και πολυπαραγοντικά. Επιπλέον τα νοσήματα μπορεί να εκδηλωθούν κλινικά αφού μεσολαβήσει ένα μακρύ χρονικό διάστημα από την έναρξη της αυτοάνοσης αντίδρασης [18]. Τέλος, τα αυτοαντιδραστικά λεμφοκύτταρα που αποτελούν τους επαγωγείς και τους στόχους των αυτοάνοσων αντιδράσεων είναι τις περισσότερες φορές άγνωστα. Ωστόσο μέχρι σήμερα οι επιστήμονες γνωρίζουν μερικούς επιβαρυντικούς παράγοντες, οι οποίοι συνδυαστικά με το υπόβαθρο της γενετικής προδιάθεσης, ευθύνονται για την πυροδότηση τους [19, 20].

ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι γενετικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση των αυτοάνοσων νοσημάτων. Οι ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα έχουν συνήθως στην οικογένεια τους (όχι απαραίτητα συγγενείς πρώτου βαθμού) και άλλα μέλη που έχουν αναπτύξει κάποιο αυτοάνοσο νόσημα. Αυτοάνοσα νοσήματα, όπως το Σύνδρομο Αυτοάνοσης Πολυενδοκρινοπάθειας τύπου 1, το Αυτοάνοσο Λεμφοϋπερπλαστικό Σύνδρομο και η Φυλοσύνδετη Ανοσοκατασταλτική Πολυενδοκρινιοπαθής Εντεροπάθεια είναι τα μόνα που προκαλούνται από γονιδιακές μεταλλάξεις και μπορούν να μεταδοθούν από

τους γονείς στα παιδιά. Σε όλα τα άλλα αυτοάνοσα νοσήματα αυτό που κληρονομείται είναι η γενετική προδιάθεση, ένας γενετικός κώδικας με μεταλλάξεις και αλλαγές στο DNA. Πιο συγκεκριμένα οι πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου των SNPs (single nucleotide polymorphisms) και οι παραλλαγές αντιγράφων, τα CNVs (copy number variations) συμβάλλουν στη γενετική ποικιλομορφία και ενίοτε σε παθολογία. Μελέτες που έχουν γίνει σε μονοζυγωτικά δίδυμα αναφέρουν ότι ο γενετικός κώδικας συμβάλει στην εμφάνιση της νόσου σε ποσοστό από 25% μέχρι 40%. Η ύπαρξη δηλαδή ενός τύπου αυτοάνοσου στην οικογένεια, προδιαθέτει τα μέλη σε άλλους τύπους αυτοάνοσων νοσημάτων. Οι αυτοάνοσες ασθένειες δεν μεταδίδονται από ένα μόνο γονίδιο. Όπως φαίνεται και στην (εικόνα 5) ίδια γονίδια εμπλέκονται σε διαφορετικά αυτοάνοσα νοσήματα, τα οποία συχνά πυροδοτούνται από ίδιους παράγοντες (κάπνισμα κλπ.). Επομένως ένα άτομο είναι δυνατό να εκδηλώσει παραπάνω από ένα αυτοάνοσο νόσημα. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί η σχέση των αυτοάνοσων νοσημάτων με τις χρωμοσωματικές ανωμαλίες. Τα άτομα με σύνδρομο Turner, είναι πιο πιθανό να εκδηλώσουν Θυρεοειδίτιδα Hashimoto και Σακχαρώδη Διαβήτη T1.



Εικόνα 5: Κοινά γονίδια στις αυτοάνοσες ασθένειες.
Πηγή: Benaroya Research Institute

ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

ΣΤΡΕΣ

Το ψυχικό στρες αποτελεί πυροδοτικό παράγοντα τόσο για την εκδήλωση αυτοάνοσης νόσου όσο και για τις εξάρσεις προ υπάρχοντος νοσήματος. Σε μια πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι τα άτομα με διαταραχή μετατραυματικού στρες, ήταν πιο πιθανό να διαγνωστούν με αυτοάνοση νόσο, ήταν πιο πιθανό να εμφανίσουν περισσότερο από ένα αυτοάνοσο νόσημα και είχαν αυξημένο ποσοστό να εκδηλώσουν αυτοάνοση ασθένεια εάν ήταν νεότεροι [21].

ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Το κάπνισμα αποτελεί τον ισχυρότερο παράγοντα για την εκδήλωση αυτοάνοσης νόσου, είτε υπάρχει γενετική προδιάθεση, είτε όχι. Η νικοτίνη δημιουργεί φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον στους πνεύμονες, διευκολύνοντας τις λοιμώξεις και απορρυθμίζοντας το ανοσοποιητικό σύστημα, οδηγώντας σε αυτοανοσία [22].

ΟΡΜΟΝΕΣ

Οι ορμόνες διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στη φυσιολογία, την παθολογία του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα περισσότερα από τα αυτοάνοσα συστηματικά νοσήματα εμφανίζονται κυρίως σε γυναίκες με αναλογία που πολλές φορές φτάνει το 10 προς 1 σε σχέση με τους άνδρες. Οι φυλετικές ορμόνες έχουν σχετιστεί με προδιάθεση για ανοσία και τη ρύθμιση ανοσολογικών απαντήσεων. Για παράδειγμα, τα οιστρογόνα επιδρούν μέσω των υποδοχέων τους στην έκφραση των κυτοκινών και άλλων προφλεγμονωδών παραγόντων [23, 24].

ΧΡΟΝΙΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Οι ιοί, τα βακτήρια και άλλα παθογόνα μικρόβια είναι βασικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες ενεργοποίησης της αυτοανοσίας. Οι λοιμώξεις προκαλούν φλεγμονές στον οργανισμό, ενεργοποιώντας τους μηχανισμούς άμυνας, με αποτέλεσμα να αλλάζει η ορμονική ισορροπία και ο μεταβολισμός. Στις αυτοάνοσες ασθένειες, συχνά ο ιστός που βλάπεται έχει διαφοροποιηθεί εξαιτίας κάποιας λοίμωξης, με αποτέλεσμα το ανοσοποιητικό σύστημα να μην τον αναγνωρίζει και να του επιτίθεται [25].

ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Μια δυτικού τύπου διατροφή, υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και επεξεργασμένους υδατάνθρακες συμβάλλει στην δημιουργία χρόνιων φλεγμονών και κατ' επέκταση στην απορρύθμιση του ανοσοποιητικού. Η συσσώρευση λιπώδους ιστού και ειδικότερα του λευκού λιπώδους ιστού οδηγεί σε συστηματική χαμηλού βαθμού φλεγμονή. Ο λευκός λιπώδης ιστός θεωρείται πλέον "ενδοκρινικό όργανο" που απελευθερώνει πληθώρα εκκριτικών προϊόντων, όπως αντιποκίνες, κυρίως λεπτίνη, ρεζιστίνη και αντιγονεκτίνη, καθώς και κυτταροκίνες που προάγουν τη φλεγμονή μη ειδικές για τον λιπώδη ιστό, όπως TNF-α, IL-6 και IL-8. Οι αντιποκίνες προκαλούν συστηματική φλεγμονή στα παχύσαρκα άτομα, επηρεάζοντας σημαντικά τα Treg

και Th 17 κύτταρα. Η αλληλεπίδραση των Treg με τα Th 17 κύτταρα φαίνεται να έχει ρόλο στην εμφάνιση και την εξέλιξη των αυτοάνοσων νοσημάτων [26, 27].

2.4 Ο Ρόλος του Εντερικού Μικροβιώματος στα Αυτοάνοσα Νοσήματα

Μελέτες σε ζωικά μοντέλα και ανθρώπους, που διερευνούν την εντερική δυσβίωση και τα αυτοάνοσα, παρέχουν αυξανόμενες ενδείξεις πως το μικροβίωμα σχετίζεται με την ανάπτυξη ορισμένων αυτοάνοσων νοσημάτων. Το ανθρώπινο μικροβίωμα είναι σημαντικός παράγοντας της αυτοανοσίας, καθώς η απώλεια ανοσίας μπορεί να προκληθεί από αλλαγές στη μικροβιακή σύσταση [19].

Η εντερική δυσβίωση που παρατηρείται σε κάποιες αυτοάνοσες ασθένειες (ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθρεμάτης, λύκος, σύνδρομο του αντιφωσfolιπιδίου), συνδέεται με μειωμένη βακτηριακή λειτουργία και ποικιλότητα, διαταραγμένη λειτουργία του εντερικού φραγμού, φλεγμονή και μείωση των κυττάρων Treg στο βλεννογόνο του εντέρου. Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου αποτελούν ίσως πιο γνώριμο παράδειγμα του πώς η μεταβολή του εντερικού μικροβιώματος θα μπορούσε να προκαλέσει νόσο. Πολυάριθμες μελέτες έχουν αποδείξει ότι τόσο στη νόσο του Crohn, όσο και στην ελκώδη κολίτιδα παρατηρήθηκε αύξηση των φύλων *proteobacteria*, κυρίως των οικογενειών *Enterobacteriaceae* και *Fusobacteriaceae*. Επιπλέον οι μικροοργανισμοί *E. coli*, *Yersinia* and *Clostridium difficile*, είναι συνηθισμένο να ανευρίσκονται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με νόσο του Crohn από ότι σε υγιή πληθυσμό.

Πρόσφατες θεωρητικές εξελίξεις στη νευροεπιστήμη έχουν δείξει ότι το μικροβίωμα είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη και ωρίμανση του κεντρικού νευρικού συστήματος, καθώς και για συμπεριφορικές και γνωστικές λειτουργίες. Το ανθρώπινο μικροβίωμα λειτουργεί ως διεπαφή μεταξύ των γονιδίων και του ιστορικού εκθέσεων σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Όπως προαναφέρθηκε στην ενότητα 1.2 η αλληλεπίδραση μεταξύ του κεντρικού νευρικού συστήματος και του εντέρου είναι αμφίδρομη και αναφέρεται ως "άξονας εγκεφάλου - εντέρου". Η επικοινωνία του εντέρου με τον εγκέφαλο γίνεται μέσα από βιοχημικές και μεταβολικές οδούς, όπως από τα λιπαρά οξέα μικρής αλυσίδας (SCAFs). Μέσω αυτής της επικοινωνίας το μικροβίωμα του εντέρου είναι σε θέση να παρεμβαίνει σε λειτουργίες του κεντρικού νευρικού συστήματος και του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος. Στη σκλήρυνση κατά πλάκας, τα αντιγονοειδικά CD4, CD8 κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα και B κύτταρα, εισβάλουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα με αποτέλεσμα την απομυελίνωση των νευρών. Οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας εμφανίζουν μείωση των βακτηριακών στελεχών *B. stercoris*, *B. coprocola*, *B. coprophilus*, και αύξηση των *Methanobrevibacter*, *Enterobacteriaceae* and *Akkermansia* [28]. Επιπλέον, ο εντερικός αποικισμός από το *C. perfringens* τύπου B συνδέεται με υποτροπή της νόσου.

Επομένως, η στόχευση του εντερικού μικροβιώματος μπορεί να είναι το κλειδί για την πρόληψη, τη διαχείριση και τον έλεγχο των αυτοάνοσων νοσημάτων. Τα προβιοτικά συμβάλουν στην αποκατάσταση της υγιούς μικροχλωρίδας του εντέρου, επηρεάζοντας σημαντικά την ανοσολογική απόκριση. Ως εκ τούτου τα προβιοτικά, αντιπροσωπεύουν έναν μη τοξικό ανοσοτροποποιητικό παράγοντα και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως συμπληρωματική θεραπευτική αντιμετώπιση των αυτοάνοσων νοσημάτων.

3. Προβιοτικά

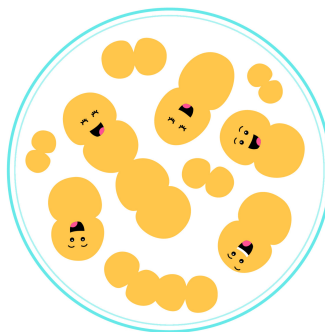
3.1 Ορισμός

Τα προβιοτικά είναι μια σχετικά νέα λέξη (δεν είχε επινοηθεί μέχρι το 1960), που χρησιμοποιείται για να ονοματίσει ζωντανούς μικροοργανισμούς που λαμβάνονται από το στόμα σε μορφή χαπιού ή μέσω συγκεκριμένων τροφών που έχουν υποστεί ζύμωση όπως το κεφίρ και η γιαούρτη. Ετυμολογικά ο όρος προέρχεται από τη λατινογενή πρόθεση “pro” (για) και το ελληνικό επίθετο “βιοτικός” (βίος = ζωή) [29].

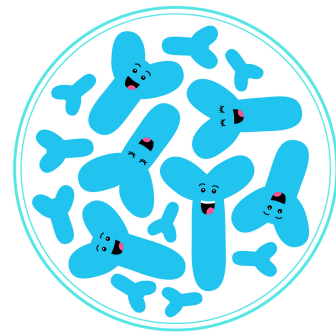
PROBIOTICS BACTERIA FAMILY



LACTOBACILLUS



LACTOCOCCUS



BIFIDOBACTERIUM

«Για την Ζωή»

Το αυξημένο ενδιαφέρον για την χρήση βιώσιμων βακτηριακών συμπληρωμάτων και η πρόοδος που έχει σημειωθεί στην κατανόηση των μηχανισμών δράσης τους οδήγησαν σε αλλαγές του ορισμού των προβιοτικών. Αρχικά ο όρος φαίνεται να χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1965 για να περιγράψει ουσίες που παράγονται από μικροοργανισμούς που προωθούν την ανάπτυξη άλλων μικροοργανισμών (Lilly και Stillwell). Μέχρι σήμερα, ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος ορισμός είναι αυτός που θεσπίστηκε το 2002 από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και τον Οργανισμό Τροφίμων και Γεωργίας των Ηνωμένων Πολιτειών. «**Τα προβιοτικά είναι μία ετερογενής κατηγορία «ζωντανών μη παθογόνων μικροοργανισμών, οι οποίοι όταν χορηγηθούν σε επαρκείς ποσότητες επιφέρουν ευεργετικά αποτελέσματα στην υγεία του ξενιστή»** [30]. Αξίζει να σημειωθεί πως ο παραπάνω ορισμός δεν έχει εγκριθεί από την Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων εξαιτίας του ισχυρισμού υγείας.

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, για να χαρακτηριστεί ένας οργανισμός ως “προβιοτικό” πρέπει να τηρούνται οι ελάχιστες απαιτήσεις βάση του επιστημονικού ορισμού [31]:

"Ζωντανοί μικροοργανισμοί, που όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες, παρέχουν όφελος για την υγεία στον ξενιστή."

- Αυτοί οι μικροοργανισμοί πρέπει να είναι ζωντανοί και σε επαρκή αριθμό όταν χορηγούνται.
- Τα στελέχη πρέπει να τακτοποιούνται γενετικά, να ταξινομούνται σύμφωνα με την τελευταία ορολογία και να προσδιορίζονται με αριθμούς, γράμματα ή ονόματα.
- Να διεξάγονται μελέτες κατάλληλου μεγέθους ώστε να προσδιορίζεται ένα στέλεχος ως προβιοτικό και το στέλεχος ή τα στελέχη να χρησιμοποιούνται στον ξενιστή για τον οποίο προορίζονται.
- Στελέχη που έχουν αποδειχθεί ότι αποδίδουν όφελος για μία κατάσταση μπορεί να μην αποφέρουν οφέλη σε άλλες καταστάσεις
- Στελέχη που χορηγούνται στους ανθρώπους αλλά έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες με ζώα πρέπει να προσδιορίζονται σαφώς ως προβιοτικά υπό πειραματική δοκιμή.

Επιπλέον τρόφιμα που έχουν υποστεί ζύμωση, τα πρεβιοτικά, τα μοσχεύματα κοπράνων και τα μικροβιακά στελέχη του ίδιου γένους ή είδους με τεκμηριωμένα προβιοτικά στελέχη, τα οποία δεν έχουν υποβληθεί σε κατάλληλες δοκιμές στον ξενιστή-στόχο, δεν μπορούν να ονομάζονται προβιοτικά με βάση την τήρηση του επιστημονικού ορισμού. Στην παραγωγή προϊόντων για κατανάλωση από τον άνθρωπο, τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα στελέχη ανήκουν στα βακτηριακά γένη *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* και *Enterococcus* [31].

3.2 Ασφάλεια

Για να θεωρηθεί ένα προβιοτικό ασφαλές η Ευρωπαϊκή Ένωση δημιούργησε ένα σύστημα για την εκτίμηση της ασφάλειας, (Qualified Presumption of Safety - QPS) Με το σύστημα αυτό αξιολογείται η ασφάλεια των μικροοργανισμών που χρησιμοποιούνται ως πρόσθετα στα τρόφιμα και τις ζωοτροφές, προτού εγκριθούν για χρήση στην ευρωπαϊκή αγορά. Για να λάβει χαρακτηρισμό QPS, ένας μικροοργανισμός πρέπει να πληροί τα ακόλουθα κριτήρια [32]:

- Η ταξινόμηση της ομάδας (π.χ. γένος ή ομάδα συναφών ειδών) πρέπει να είναι σαφώς καθορισμένη.
- Το διαθέσιμο σύνολο γνώσεων πρέπει να είναι επαρκές για την ασφάλεια του.
- Η έλλειψη παθογόνων ιδιοτήτων πρέπει να καθοριστεί και να τεκμηριωθεί.
- Η προβλεπόμενη χρήση του πρέπει να περιγράφεται σαφώς.

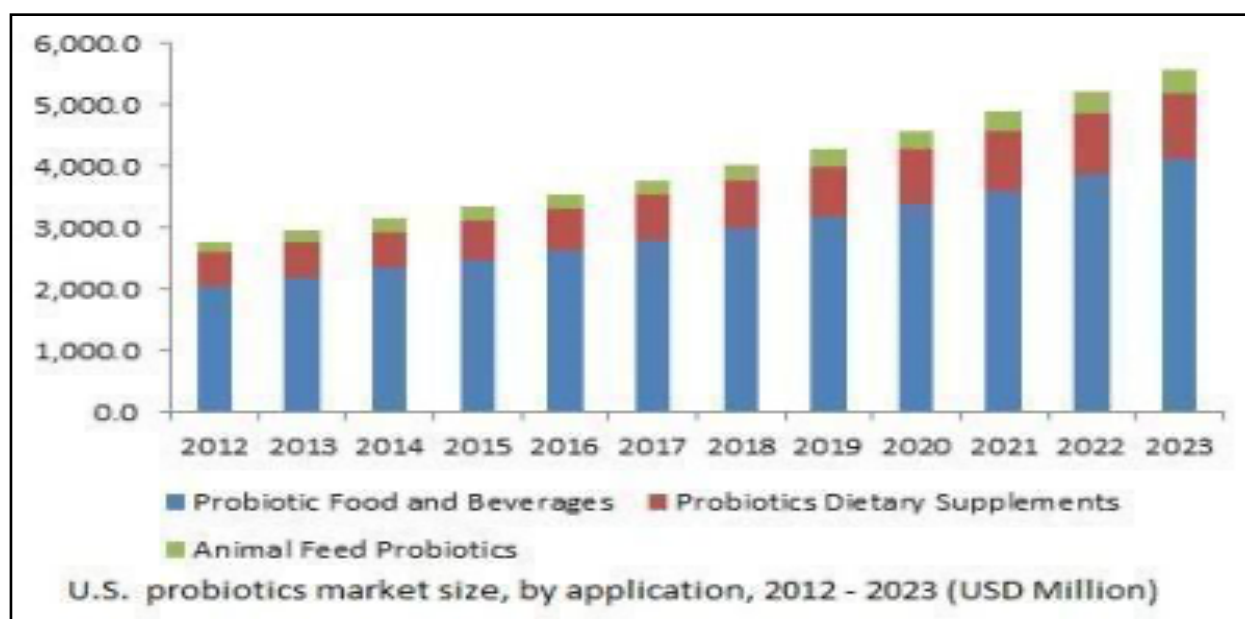
Οι μικροοργανισμοί που δεν είναι σαφώς καθορισμένοι, ή εντοπίζονται ορισμένα προβλήματα ασφάλειας ή δεν είναι δυνατόν να εξαχθεί σαφές συμπέρασμα σχετικά με την ασφάλεια τους σε ανθρώπους, σε ζώα ή στο περιβάλλον πρέπει να υποβάλλονται σε πλήρη αξιολόγηση ασφάλειας. Κανένας μικροοργανισμός που έχει λάβει QPS δεν χρειάζεται να υποβληθεί σε πλήρη αξιολόγηση ασφάλειας.

3.3 Υποβολή ισχυρισμού υγείας

Για να εγκριθεί ένα προϊόν από την EFSA πρέπει ο ισχυρισμός υγείας να αποδεικνύεται σε τουλάχιστον δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, με σαφώς αποδεδειγμένη σχέση αιτίου/αποτελέσματος. Οι ισχυρισμοί για τη υγεία όπως «ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα» θεωρούνται πολύ ασαφείς και δεν λαμβάνουν έγκριση [33]. Μέχρι σήμερα δεν έχει εγκριθεί κανένα προϊόν με ισχυρισμούς υγείας που συνδέονται με την προβιοτική χορήγηση. Οι κυριότεροι λόγοι για τους οποίους απορρίφθηκαν τα προϊόντα ήταν οι εξής: ανεπαρκής χαρακτηρισμός, ακαθόριστοι ισχυρισμοί, μη ευεργετικοί ισχυρισμοί, έλλειψη σχετικών μελετών για τον άνθρωπο, έλλειψη μετρήσιμων αποτελεσμάτων που αντικατοπτρίζουν το άμεσο όφελος και τέλος η ποιότητα των μελετών που υποβλήθηκαν.

3.4 Ευεργετικές επιδράσεις των προβιοτικών στην υγεία

Τα προβιοτικά βακτήρια έχουν γίνει όλο και πιο δημοφιλή κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες (εικόνα 6), ως αποτέλεσμα των συνεχώς διευρυνόμενων επιστημονικών δεδομένων που δείχνουν τις ευεργετικές επιδράσεις τους στην ανθρώπινη υγεία [20].



Εικόνα 6: Η αναπτυσσόμενη αγορά προβιοτικών στις ΗΠΑ

Πηγή: Global Market Insights Inc.

Η ιδέα της ευεργετικής δράσης των προβιοτικών φαίνεται να έχει αναφερθεί για πρώτη φορά το 1908 από τον Ρώσο επιστήμονα Илья Илич Мечников. Ο Мечников υποστήριξε πως τα βακτήρια γαλακτικού οξέος στα γαλακτοκομικά προϊόντα που έχουν υποστεί ζύμωση, ήταν υπεύθυνα για την μακροζωία των Βουλγάρων αγροτών (ονόμασε τον μικροοργανισμό *Lactobacillus bulgaricus*). Ήταν ο πρώτος που υπέδειξε ότι ήταν δυνατόν να τροποποιηθεί η ισορροπία των μικροοργανισμών του εντέρου, αντικαθιστώντας τα

“κακά” βακτήρια με “καλά” βακτήρια και κέρδισε το βραβείο Νόμπελ το 1908 για το έργο του στην ανοσία [9, 34].

Ως προϊόντα διατροφής ή συμπληρώματα διατροφής τα προβιοτικά μπορούν να βελτιώσουν την υγεία του ξενιστή. Υπάρχουν ολοένα και περισσότερα στοιχεία υπέρ των ισχυρισμών υγείας που αποδίδονται στα προβιοτικά. Ο κύριος λόγος που λαμβάνονται είναι για τον εμπλουτισμό της εντερικής μικροχλωρίδας. Όμως πρόσφατες επιστημονικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα προβιοτικά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο και στη ρύθμιση του σωματικού βάρους, στις ανοσολογικές, πεπτικές αλλά και στις αναπνευστικές λειτουργίες [29].

Ρύθμιση σωματικού βάρους

Τα τελευταία χρόνια η παχυσαρκία σχετίζεται αιτιωδώς με την ψυχική υγεία. Η κακή διατροφή φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος, προκαλώντας αλληλεπιδράσεις στον άξονα εντέρου - εγκεφάλου. Επομένως οι διατροφικές διαταραχές αλλά και οι διαταραχές διάθεσης μπορούν να αντιμετωπιστούν μέσω της καλής διατροφής και της χρήσης προβιοτικών. Επομένως τα προβιοτικά τροποιώντας την εντερική μικροχλωρίδα μπορούν να βοηθήσουν στη ρύθμιση του σωματικού βάρους και στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Διάφορα στελέχη *Lactobacilli* έχουν χορηγηθεί σε ζωικά μοντέλα για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

Αλλεργίες [35]

Τα προβιοτικά συμβάλουν στην τροποποίηση της αλλεργικής απόκρισης, βελτιώνοντας την εντερική διαπερατότητα και μειώνοντας τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες. Οι προβιοτικοί μικροοργανισμοί φαίνεται ότι μπορούν να μειώσουν τα επεισόδια και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων της αλλεργικής ρινίτιδας. Επιπλέον υπάρχουν μελέτες που υποδεικνύουν ότι η προβιοτική παρέμβαση με προβιοτικά, συμβάλει στη μείωση της συχνότητας ανάπτυξης ατοπικής δερματίτιδας.

Λοιμώξεις ανώτερου Αναπνευστικού [36]

Η χρήση προβιοτικών έχει συσχετιστεί με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης πνευμονίας συσχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα, μειωμένες αναπνευστικές λοιμώξεις στα παιδιά και μείωση των συμπτωμάτων του κοινού κρυολογήματος. Ειδικότερα, τα προβιοτικά στελέχη *L. paracasei* 8700:2, *L. plantarum* επιφέρουν προστατευτική δράση έναντι στο κοινό κρυολόγημα.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Τα προβιοτικά έχουν ευεργετικό ρόλο στα διάφορα είδη διαρροϊκού συνδρόμου, συμπεριλαμβανομένης της οξείας ιογενούς διάρροιας, της διάρροιας των ταξιδιωτών, της διάρροιας από λήψη αντιβιοτικών και της κολίτιδας από το *Clostridium difficile* [37]. Επιπλέον μπορούν να θεραπεύσουν την διάρροια στα παιδιά έπειτα από μόλυνση με ροταϊό. Προβιοτικά όπως το *Lactobacillus bulgaricus* και το *Streptococcus thermophiles*, συνδυαστικά με τη χορήγηση συμπληρωμάτων λακτάσης συμβάλλουν θετικά στην αντιμετώπιση της διαταραχής (δυσανεξία στη λακτόζη) και στην πέψη του γάλακτος.

Ενώ ορισμένοι ισχυρισμοί για την ωφέλεια τους στην υγεία είναι καλά τεκμηριωμένοι, άλλοι απαιτούν πρόσθετες μελέτες για χρήση σε άλλες κλινικές καταστάσεις. Τα οφέλη και οι επιδράσεις που αποδίδονται σε ένα συγκεκριμένο στέλεχος ή σε ένα συνδυασμό δεν είναι απαραίτητα γενικεύσιμα σε άλλες ασθένειες ή σε άλλα προβιοτικά είδη ή στελέχη και επηρεάζονται από τους διάφορους μηχανισμούς που αναφέρονται επιγραμματικά παρακάτω.

3.5 Παρενέργειες των προβιοτικών

Οι προβιοτικοί χρησιμοποιούνται με ασφάλεια από αρχαιοτάτων χρόνων σε ζυμώσεις τροφίμων, παρόλα αυτά πρέπει να σημειωθεί ότι, όπως δεν αναμένεται 2 διαφορετικά προβιοτικά να αποδίδουν ακριβώς το ίδιο κλινικό αποτέλεσμα, κάθε προβιοτικό, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που ακόμα δεν έχουν αναπτυχθεί, έχει διαφορετικό προφίλ ασφάλειας. Η ασφάλεια ενός εμπορικά διαθέσιμου προβιοτικού προϊόντος δεν εξαρτάται μόνο από τον προβιοτικό οργανισμό αλλά και από τα άλλα συστατικά του προϊόντος, είτε πρόκειται για λειτουργικό τρόφιμο είτε για συμπλήρωμα διατροφής - φαρμακευτική μορφή.

Σύμφωνα με έκθεση του 2002 που δημοσιεύθηκε από κοινού από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) και τον Οργανισμό Τροφίμων και Γεωργίας (FAO) των Ηνωμένων Εθνών, τα προβιοτικά μπορούν θεωρητικά να είναι υπεύθυνα για τέσσερις τύπους ανεπιθύμητων ενεργειών [31]:

- Συστηματικές λοιμώξεις.
- Βλαβερές μεταβολικές δραστηριότητες.
- Υπερβολική ανοσοδιέγερση σε ευαίσθητα άτομα.
- Μεταφορά γονιδίων
- Έχουν αναφερθεί επίσης ήπια γαστρεντερικά συμπτώματα.

Σύμφωνα με τον WHO/FAO η ασφάλεια των προβιοτικών θα πρέπει να αξιολογείται με εξής κριτήρια [31,38]:

- Να γίνεται έλεγχος αιμολυτικής και τοξικής δράσης
- Να γίνονται δοκιμές για την ανθεκτικότητα τους ενάντια στα αντιβιοτικά
- Να εκτιμάται η μεταβολική δραστηριότητα
- Να διεξαχθούν μελέτες σε ανθρώπους για την αξιολόγηση των παρενεργειών
- Να μελετηθεί η χρήση τους σε ανοσοκατεσταλμένα ζώα για τον προσδιορισμό της μολυσματικότητας του προβιοτικού οργανισμού σε αυτόν τον τύπο ξενιστή.

3.6 Μηχανισμοί δράσης

Όπως προαναφέρθηκε, οι μηχανισμοί δράσης των προβιοτικών, είναι ποικίλοι, εξειδικευμένοι στο κάθε στέλεχος και ο ακριβής τρόπος με τον οποίο ασκούν τα αποτελέσματά τους δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Οι κυριότεροι μηχανισμοί δράσης που έχουν περιγραφεί είναι οι εξής [29]:

1. Ενίσχυση του επιθηλιακού φραγμού: Αν και τα κύτταρα του εντερικού επιθήλιου είναι στενά συνδεδεμένα μεταξύ τους, ορισμένες παθολογικές καταστάσεις επηρεάζουν τη διαπερατότητα του εντερικού φραγμού. Τα προβιοτικά μπορούν να αναστείλουν τις βλάβες που προκαλούνται στις στενές συνδέσεις μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων προάγοντας την επιδιόρθωση του εντερικού βλεννογόνου ενισχύοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Επιπλέον, τα προβιοτικά συμμετέχουν στην πρόληψη και την επιδιόρθωση των βλαβών, που προκαλούνται από φάρμακα ή αντιγόνα στις τροφές.
2. Προσκόλληση στο εντερικό βλεννογόνο: Τα προβιοτικά έχουν την ικανότητα να προσκολλώνται στον εντερικό βλεννογόνο και να ελαχιστοποιούν τα μεσοκυττάρια διαστήματα παρεμποδίζοντας την διείσδυση ή την προσκόλληση παθογόνων μικροοργανισμών.
3. Ανταγωνιστικός αποκλεισμός των παθογόνων μικροοργανισμών: Τα προβιοτικά ανταγωνίζονται την ανάπτυξη των παθογόνων, αναστέλλουν την δράση τους και συμβάλλουν στην διατήρηση της ισορροπίας στο εντερικό μικροβίωμα. Επιπλέον, μέσω της έκφρασης sIgA, IL-6 και TGF- β , ενισχύουν τις αντιμικροβιακές αποκρίσεις του εντερικού βλεννογόνου.
4. Παραγωγή αντιμικροβιακών ουσιών: Οι προβιοτικοί μικροοργανισμοί εκκρίνουν αντιμικροβιακούς παράγοντες, όπως βακτηριοσίνες και οξέα.
5. Ρύθμιση απόπτωσης: Τα προβιοτικά παράγουν προστατευτικές κυτοκίνες (IL-6), αναστέλλοντας την απόπτωση επιθηλιακών κυττάρων.
6. Διαφοροποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος (Ενότητα 3.6)

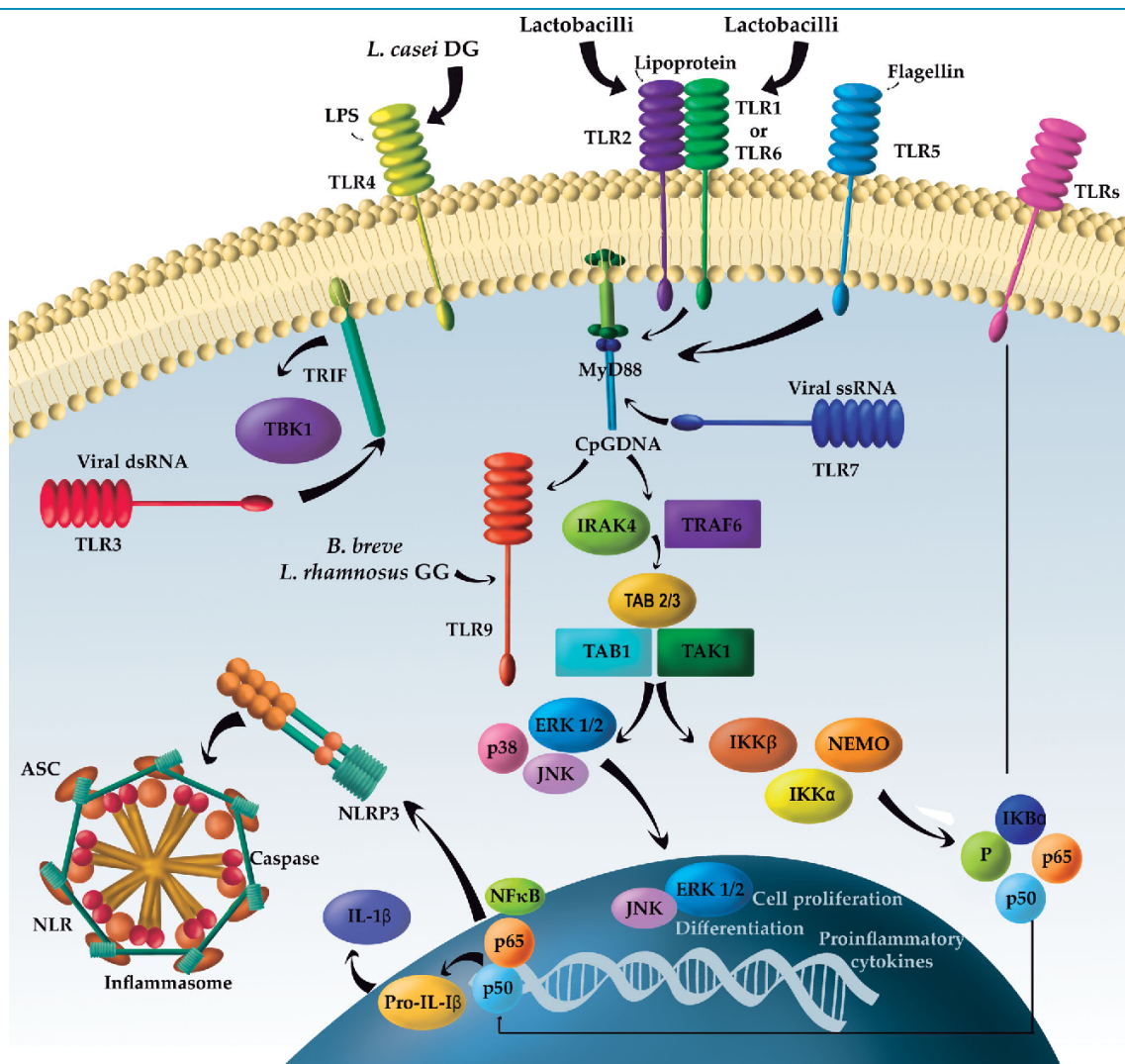
3.7 Τα Προβιοτικά και η διαφοροποίηση του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Το ανοσοποιητικό σύστημα διαίρεται σε δύο μεγάλα υποσυστήματα: στο ενδογενές ή έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα και στο προσαρμοστικό ή επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα. Η προσαρμοστική ανοσολογική απάντηση (επίκτητη ανοσία) εξαρτάται από τα Β και Τ λεμφοκύτταρα, τα οποία είναι ειδικά και συνδέονται με συγκεκριμένα αντιγόνα. Αντίθετα το ενδογενές σύστημα (φυσική ανοσία) ανταποκρίνεται σε δομές, που ονομάζονται μοριακά πρότυπα παθογόνων μικροοργανισμών (Pathogen associated molecular pattern - PAMPs). Τα PAMPs αποτελούν συστατικά μόνο των μικροοργανισμών και όχι του ξενιστή, συνεπώς η αναγνώρισή τους από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα σηματοδοτεί την παρουσία τους. Η αναγνώριση των PAMPs πραγματοποιείται από έναν αριθμό πρωτεϊνικών υποδοχέων, που ονομάζονται υποδοχείς αναγνώρισης προτύπου δομών (Pattern Recognition Receptors, PRRs) [29]. Οι PRR περιλαμβάνουν υποδοχείς (Toll-like receptors - TLRs), οι οποίοι εντοπίζουν πιθανούς παθογόνους παράγοντες και ενεργοποιούν ενδοκυτταρικές οδούς μεταγωγής σημάτων που επάγουν την παραγωγή προ-

φλεγμονωδών μεσολαβητών. Πιο συγκεκριμένα, τα σήματα που μεταβιβάζονται μέσω των TLRs, επάγουν την παραγωγή των μακροφάγων, των δενδριτικών κυττάρων (Dendritic cells - DCs) και των NK κυττάρων. Εκτός από τους TLR, οι PRR περιλαμβάνουν διαλυτούς παράγοντες, όπως C- αντιδρώσα πρωτεΐνη, λεκτίνες και διαμεμβρανικές πρωτεΐνες. Οι εξωκυτταριοί υποδοχείς λεκτίνης τύπου C (CLRs) και οι ενδοκυτταρικοί υποδοχείς NLR (Nucleotide - binding domain) μεταδίδουν σήματα μετά από αλληλεπίδραση με βακτήρια.

Τα προβιοτικά βακτήρια συμμετέχουν στους μηχανισμούς της έμφυτης και επίκτητης ανοσίας και στη ρύθμιση των Th 1, Th 2 και Treg ανοσοβιολογικών αποκρίσεων. Τα προβιοτικά συνδέονται στους PRRs, προκαλώντας την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-6) και χημειοκινών (IL-8). Επιπλέον, παρεμποδίζουν την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κB. Τα προβιοτικά βακτήρια έχουν την ικανότητα να αλληλοεπιδρούν με τα επιθηλιακά και τα δενδριτικά κύτταρα, με τα λεμφοκύτταρα και με μονοκύτταρα/μακροφάγα. Οι προβιοτικοί μικροοργανισμοί ρυθμίζουν επίσης τη λειτουργία των δενδριτικών κυττάρων μέσω κυτοκινών ή με την μεσολάβηση των υποδοχέων Toll-like (TLR2, TLR4 και TLR9). Οι υποδοχείς TLR2 σε συνδυασμό με τον υποδοχέα TLR1 ή TLR6 έχουν την ικανότητα να δεσμεύσουν διάφορα συστατικά του κυτταρικού τοιχώματος των λακτοβάκιλλων. Οι λιποπρωτεΐνες και τα λιποτεichoϊκά οξέα συνδέονται με τους υποδοχείς TLR2 και TLR6, προωθώντας τον διμερισμό του παράγοντα MyD88 και την ενεργοποίηση του κανονικού μονοπατιού σηματοδότησης του NF-κB. Η διέγερση του υποδοχέα TLR2, με τη σειρά της αυξάνει την παραγωγή κυτοκινών. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα TLR2 συμβάλει στην ενίσχυση της διεπιθηλιακής αντίστασης κατά της εισβολής βακτηρίων [41]. Ακόμα, τα προβιοτικά μπορούν να μετατοπίζουν την δραστηριότητα των υποπληθυσμών των CD4+ T-βοηθητικών λεμφοκυττάρων προς την ενεργοποίηση των Th1 κυττάρων [39,40]. Τα Th1 κύτταρα εκκρίνουν κυτοκίνες (INF-γ, TNF-α και IL-2) των οποίων οι συγκεντρώσεις αυξάνονται παρουσία προβιοτικών και έτσι παράλληλα ενισχύονται οι λειτουργίες τους.

Τα προβιοτικά μπορούν να καταστείλουν την εντερική φλεγμονή μέσω: α) αρνητικής ρύθμισης της έκφρασης των υποδοχέων TLR, β) μέσω της έκκρισης μεταβολιτών, που μπορούν και αναστέλλουν τα μόρια TNF, γ) μέσω της αναστολής του σηματοδοτικού μονοπατιού NF-κB στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου. Τέλος, τα προβιοτικά βοηθούν στη διατήρηση της ομοιόστασης του εντέρου με την έναρξη της ανοσολογικής ανταπόκρισης και επάγουν την ανάπτυξη των Tregs. Το σχήμα 1 παρουσιάζει μια περίληψη του τρόπου αλληλεπίδρασης και ρύθμισης του ανοσοποιητικού συστήματος με τα προβιοτικά.



Σχήμα 1: Κύριοι μηχανισμοί δράσης των προβιοτικών στο ανοσοποιητικό σύστημα.
 Πηγή: Plaza-Díaz, J., Ruiz-Ojeda, F.J., Gil-Campos, M., & Gil, Á. (2019).

Ειδικό Μέρος

1. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η διερεύνηση των αντικρουόμενων ή αντιφατικών συμπερασμάτων στα οποία συχνά καταλήγουν οι εργασίες πρωτογενούς έρευνας και η απόκτηση σφαιρικότερης γνώσης σχετικά με τις ευεργετικές ιδιότητες των προβιοτικών στις αυτοάνοσες ασθένειες. Επιχειρείται η παραγωγή γνώσης σχετικά με τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα στελέχη και το μηχανισμό δράσης τους. Τέλος προσδοκάται να εξαχθεί σαφές συμπέρασμα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των προβιοτικών ως συμπληρωματική θεραπευτική αντιμετώπιση των αυτοάνοσων νοσημάτων.

Τα επιμέρους ερωτήματα που τίθενται προς διερεύνηση είναι τα εξής:

- Ποιες είναι οι κυριότερες έρευνες που έχουν γίνει σε διεθνές επίπεδο και σχετίζονται με την χρήση προβιοτικών ως συμπληρωματική θεραπευτική αντιμετώπιση των αυτοάνοσων νοσημάτων;
- Ποια είναι τα κύρια στελέχη προβιοτικών που χρησιμοποιήθηκαν, σε ποιες συγκεντρώσεις και πιο ήταν το αντίστοιχο θεραπευτικό όφελος ανά περίπτωση;
- Υπάρχει ευεργετική επίδραση των προβιοτικών (από τρόφιμα ή κάψουλα) στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και αν ναι, σε ποια αυτοάνοση νόσο;
- Ποιες παρενέργειες καταγράφηκαν και σε ποιες περιπτώσεις δεν συστήνεται η χορήγηση τους;
- Μπορούν τα προβιοτικά συμπληρώματα να χορηγηθούν ως συμπληρωματική αγωγή σε παιδιά.
- Κατά πόσο τα βιβλιογραφικά δεδομένα μέχρι και τον Απρίλιο του 2021 είναι επαρκή και καταληκτικά για να εξαχθεί ένα σαφές κλινικό συμπέρασμα ως προς την καταλληλότητα των προβιοτικών στη θεραπεία των αυτοάνοσων νοσημάτων.

2. Μέθοδοι

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση διεξήχθη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA: Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-analysis. Πρόκειται ουσιαστικά για μια προκαθορισμένη λίστα, με 27 προαπαιτούμενα και ένα διάγραμμα ροής, για την τυποποίηση των βημάτων που απαιτούνται για την ορθή και τεκμηριωμένη συγγραφή.

2.1 Στρατηγική αναζήτησης και καθορισμός κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού.

Η μέθοδος της αναζήτησης και των κριτηρίων αποκλεισμού των μελετών είχαν καθοριστεί και τεκμηριωθεί εκ των προτέρων στο ερευνητικό πρωτόκολλο της μελέτης. Για την συλλογή δεδομένων από μελέτες που διενεργήθηκαν επί του θέματος σε διεθνές επίπεδο, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων: Pubmed, Medline, Scopus, Science Direct, Google Scholar και Ιατροτέκ.

Για τον καλύτερο εντοπισμό επιστημονικών δημοσιεύσεων, όπου ήταν εφικτό χρησιμοποιήθηκαν mesh terms και ταυτόχρονα έγινε χρήση όρων Boolean με τον συνδυασμό των λέξεων κλειδιών (autoimmune diseases, probiotics) και των όρων “AND” και “OR”. Από τα άρθρα που προέκυψαν έγινε δευτερογενής αναζήτηση βιβλιογραφίας. Δεν διενεργήθηκε αναζήτηση για ανέκδοτη βιβλιογραφία.

Ως κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού των ερευνών καθορίστηκαν τα εξής:

Κριτήρια ένταξης:

- Έρευνες που έχουν ως θέμα διερεύνησης τα προβιοτικά στην πρόληψη των αυτοάνοσων νοσημάτων
- Έρευνες που έχουν ως θέμα διερεύνησης τα προβιοτικά στην καταστολή των αυτοάνοσων νοσημάτων
- Έρευνες που έχουν δημοσιευτεί την τελευταία δεκαετία

Κριτήρια απόρριψης ερευνών:

- Έρευνες που δεν είναι γραμμένες ή μεταφρασμένες σε Αγγλικά και Ελληνικά
- Έρευνες που δεν έχουν γίνει σε ανθρώπους

Η εξαγωγή των αποτελεσμάτων παρουσιάζεται στο διάγραμμα ροής (Διάγραμμα 1).

2.2 Αξιολόγηση αποτελεσμάτων και εξαγωγή δεδομένων

Η κριτική αποτίμηση των μελετών έγινε με χρήση κριτηρίων που ορίζονται από επίσημες λίστες όπως οι CASP checklists. Η τελική επιλογή των μελετών έγινε ανεξάρτητα από δύο ερευνητές, δηλαδή από την μεταπτυχιακή φοιτήτρια και την επιβλέπουσα καθηγήτρια, βάση των προαναφερθέντων κριτηρίων. Η εξαγωγή δεδομένων από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν τελικά στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, έγινε από την μεταπτυχιακή φοιτήτρια και στην συνέχεια εξετάστηκε η ορθότητά τους από την επιβλέπουσα καθηγήτρια. Για την αφαίρεση των διπλότυπων χρησιμοποιήθηκε ένα πρόγραμμα διαχείρισης βιβλιογραφικών αναφορών (Mendeley Desktop, Developer Elsevier). Για κάθε μελέτη καταγράφηκαν τα εξής δεδομένα (όπου αυτό ήταν δυνατό): χώρα και χρόνος διεξαγωγής, αυτοάνοσο νόσημα, μέγεθος δείγματος και ηλικία ασθενών, τα κύρια αποτελέσματα της κάθε μελέτης.

3. Αποτελέσματα

3.1 Μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση

Όλα τα αποτελέσματα τα οποία προέκυψαν από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας ελέγχθηκαν αρχικά σε επίπεδο τίτλου και περίληψης. Οι μελέτες οι οποίες σχετίζονταν με το ερευνητικό ερώτημα μετέπεσαν στο στάδιο της ανάγνωσης του πλήρους κειμένου. Η έρευνα στις βάσεις δεδομένων (Pubmed, Scopus, και Science Direct) καθώς και η δευτερογενής αναζήτηση βιβλιογραφίας απέδωσαν συνολικά 589 μελέτες, από τις οποίες 485 αφαιρέθηκαν. Από αυτές 375 ήταν διπλότυπες, 38 κρίθηκαν ως μη σχετικές σε επίπεδο τίτλου. Από αυτές, 119 μελέτες αποκλείστηκαν μετά την ανάγνωση των περιλήψεών τους, λόγω εμφανούς απόκλισης από τα κριτήρια ένταξης της μελέτης. Συνολικά 57 μελέτες επιλέχθηκαν για ανάγνωση του πλήρους κειμένου τους. Από αυτές 48 απορρίφθηκαν διότι δεν ικανοποιούσαν τα κριτήρια ένταξης της μελέτης. Η στρατηγική αναζήτησης και επιλεξιμότητας των μελετών περιγράφεται στο τεσσάρων φάσεων διάγραμμα ροής σύμφωνα με τις οδηγίες PRISMA (Διάγραμμα 1) [42]. Συνολικά επιλέχθηκαν και συμπεριλήφθηκαν 9 μελέτες [44-52].

Καταγραφή αναζήτησης βιβλιογραφίας:

- Αποτελέσματα αναζήτησης στη βάση δεδομένων Pubmed:

Advanced Search > ("Autoimmune Diseases" \ [MeSH Terms] OR "Autoimmune Disease") AND "Probiotics" \ [MeSH Terms] OR "Probiotic" \ [MeSH Terms] > 17,155 results. Filters activated: Full text, in the last 10 years, Humans, English, Greek > 387 results.

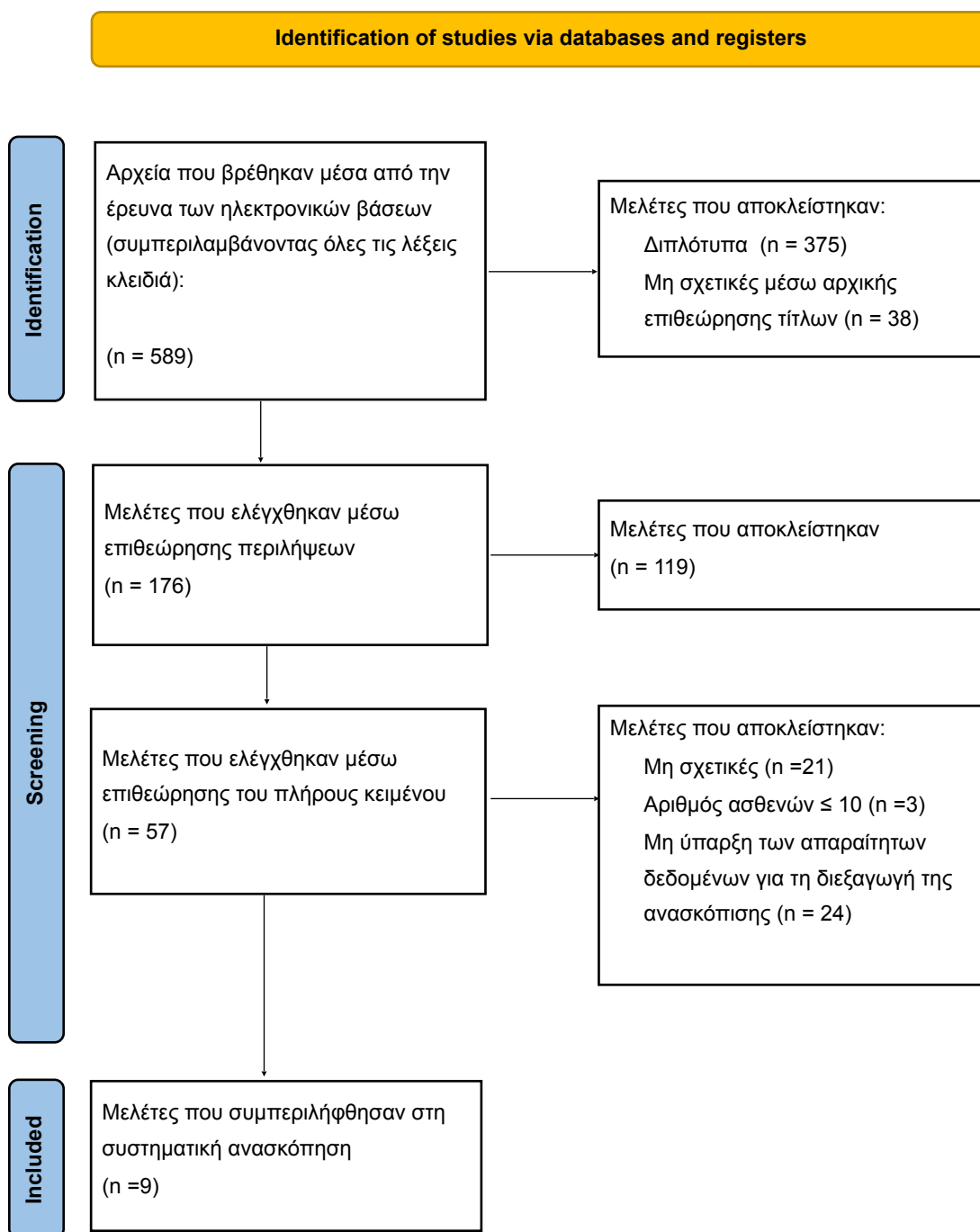
- Αποτελέσματα αναζήτησης στη βάση δεδομένων Science Direct:

Advanced Search > Autoimmune Diseases OR Autoimmune Disease AND Probiotics OR Probiotic > 275,860 results. Filters activated: Years 2010-2020, Title, abstract, keywords: Autoimmune Diseases OR Autoimmune Disease AND Probiotics OR Probiotic, Title : Autoimmune Diseases OR Autoimmune Disease AND Probiotics OR Probiotic > 2 results.

- Αποτελέσματα αναζήτησης στη βάση δεδομένων Scopus:

Advanced Search > Autoimmune Diseases OR Autoimmune Disease AND Probiotics OR Probiotic > 6,686 results. Filters activated: Title - Abs - Key (Autoimmune Diseases OR Autoimmune Disease AND Probiotics OR Probiotic), Limit - to Language English, Humans, Human > 200 results.

Διάγραμμα 1: PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Πίνακας 2. Συνοπτική περιγραφή των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση

Μελέτη	Έτος	Αριθμός Συμμετεχόντων	Προβιοτικό στέλεχος	Διάρκεια παρέμβασης	Παρενέργειες	Αποτελέσματα ομάδας μελετών / παρήμβασης
Zamani et al.	2016	60 ασθενείς με PA	Κάψουλα με: L. acidophilus L. casei B. bifidum	8 εβδομάδες	Όχι	Μειωμένο DAS28 Μειωμένα επίπεδα ινσουλίνης, HOMA B, hs-CRP
Vaghef-Mehrabany et al.	2014	46 γυναίκες με PA	Lactobacillus casei 01	8 εβδομάδες	Όχι	Μείωση DAS28 (p=0.03) Μειωμένα TNF-α, IL-6, IL-12 Μειωμένη hs-CRP Μείωση VAS (43,96%)
Angeles Pineda M et al.	2011	29 ασθενείς με PA	L. rhamnosus gr-1 Reuteri RC-14	12 εβδομάδες	Όχι	Μειωμένα IL-8, IL12p70, MIP-1β Βελτιωμένο HAQ Λειτουργική Βελτίωση
V. Navarro-Lopez et al.	2019	90 ασθενείς με Ψωρίαση	Κάψουλα με: Bifidobacterium longum CECT 7347 B. lactis CECT 8145 Lactobacillus rhamnosus CECT 8361	12 εβδομάδες	Δεν σχετίστηκαν με τα προβιοτικά ή το placebo	Μειωμένο PASI (συγκριτικά με το placebo) Εξαφάνιση ειδών Micromonospora & Rhodococcus Αύξηση ειδών Collinsella & Lactobacillus
Groeger D. et al.	2013	131 άτομα 26 ασθενείς με Ψωρίαση 22 ασθενείς με ΕΚ 48 ασθενείς με ΣΧΠ 35 υγιείς μάρτυρες	B. infantis 35624	8 εβδομάδες	-	Μείωση προ-φλεγμονωδών βιοδεικτών Μείωση φλεγμονωδών βιοδεικτών

Πίνακας 2. (Συνέχεια)

Μελέτη	Έτος	Αριθμός Συμμετεχόντων	Προβιοτικό στέλεχος	Διάρκεια παρέμβασης	Παρανεύργειες	Αποτελέσματα ομάδας μελετών / παρέμβασης
L. Bjarnason et al.	2019	550 ασθενείς 300 ασθενείς με ΕΚ 250 με Crohn	Προβιοτικό συμπλήρωμα διατροφής Symprove	4 εβδομάδες	Όχι σημαντικές Θεωρήθηκε καλά ανεκτό από όλους	Μείωση FCAL σε ασθενείς με ΕΚ
Derwa et al.	2017	Ετερογενές μίγμα 650 ασθενών με ΕΚ και Crohn	Κυρίως VSL#3 & Escherichia coli Nissle 1917	7 εβδομάδες (Μεσος όρος)	-	Το VSL#3 μπορεί να είναι αποτελεσματικό στην επίτευξη ύφεσης σε ενεργό ΕΚ. Τα προβιοτικά μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματικά με τα 5-ASAs στην πρόληψη της υποτροπής της ανενεργής ΕΚ.
Morshedi et al.	2019	Ετερογενές μίγμα 54 ασθενών με ΣκΠ	Κυρίως Lactobacillus & Bifidobacterium	12 και 16 εβδομάδες	Όχι	Αύξηση των αντι-φλεγμονωδών κυττάρων Μείωση των προ-φλεγμονωδών βιοδεικτών
Tankou et al.	2018	22 άτομα 9 ασθενείς με ΣκΠ 13 υγιείς μάτυρες	VSL#3	8 εβδομάδες	Όχι	Αύξηση ειδών Lactobacillus, Streptococcus και Bifidobacterium Μειωμένη MFI του CD80

3.2 Κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους

Τα αυτοάνοσα νοσήματα αποτελούν σήμερα ένα από τα πιο σοβαρά προβλήματα δημόσιας υγείας στις σύγχρονες ανθρώπινες κοινωνίες. Συνοδεύονται συνήθως από οικονομικές αλλά και ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις, δεδομένου ότι επηρεάζουν και επιβαρύνουν την ψυχολογία του ατόμου, σε προσωπικό και κοινωνικό επίπεδο. Στα περισσότερα νοσήματα τα άτομα που πάσχουν χρειάζεται να ακολουθήσουν πολύπλοκη φαρμακευτική αγωγή για όλη τους τη ζωή. Η θεραπεία των ασθενών βελτιώθηκε σημαντικά κατά το δεύτερο μισό του εικοστού αιώνα και τα τελευταία χρόνια γίνονται όλο και περισσότερες έρευνες για τον ρόλο της διατροφής στην αντιμετώπιση των αυτοάνοσων νοσημάτων. Στα πλαίσια της παρούσας συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης εξετάστηκαν οι διαθέσιμες έρευνες των τελευταίων ετών (πιο συγκεκριμένα της τελευταίας δεκαετίας έως και τον Νοέμβριο του 2020) και είχαν ως αντικείμενο μελέτης την επίδραση της χορήγησης προβιοτικών συμπληρωμάτων στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα, στη Σκλήρυνση κατά πλάκας, στην Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου και στη Ψωρίαση. Οι σημαντικότερες από αυτές παρουσιάζονται στις επόμενες παραγράφους.

3.2.1 Η αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μια αυτοάνοση και φλεγμονώδης νόσος, που χαρακτηρίζεται από οδυνηρό πρήξιμο στις αρθρώσεις. Η ΡΑ μπορεί να επηρεάσει και άλλους ιστούς σε όλο το σώμα προκαλώντας προβλήματα σε όργανα όπως οι πνεύμονες, η καρδιά και τα μάτια. Οι αιτιολογικοί παράγοντες παθογένειας της νόσου παραμένουν άγνωστοι. Το γενετικό υπόβαθρο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, όμως άτομα που καπνίζουν ή είναι παχύσαρκα έχουν αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης της νόσου. Τα τελευταία χρόνια, η αλλοίωση του μικροβιώματος έχει προσελκύσει την προσοχή των ερευνητών καθώς υπάρχουν πολλές μελέτες που συσχετίζουν τις αλλαγές στη φυσιολογική μικροχλωρίδα και την δυσλειτουργία της ανοσοαπόκρισης του βλεννογόνου σε αυτά τα παθογόνα με την παθογένεια της ΡΑ. Ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στη ρύθμιση των ανοσολογικών αποκρίσεων αύξησε το ερευνητικό ενδιαφέρον για την χρήση προβιοτικών συμπληρωμάτων ως προληπτική αλλά και θεραπευτική παρέμβαση.

Η πιο πρόσφατη έρευνα είναι αυτή των Zamani et al. (2016) όπου διερευνήθηκε η επίδραση των προβιοτικών συμπληρωμάτων σε δείκτες ενεργότητας της νόσου όπως ο DAS (Disease Activity Score) 28 και στη μεταβολική κατάσταση των ασθενών με ΡΑ. Η έρευνα διεξήχθη στο Κασάν του Ιράν από τον Οκτώβριο του 2015 έως και το Δεκέμβριο του 2015. Το δείγμα αποτελέσαν 60 ασθενείς με ΡΑ από το τμήμα ρευματολογίας εξωτερικών ασθενών στο Κέρμανσχα Πανεπιστήμιο Ιατρικών Επιστημών (KUMS) σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικάνικου Κολλεγίου Ρευματολογίας 1987 (ACR). Οι ασθενείς ήταν ηλικίας 25 έως 70 ετών, που είχαν διαγνωστεί με ΡΑ πριν από τουλάχιστον 6 μήνες με μέτρια - σοβαρή δραστηριότητα της νόσου ($DAS28 > 3,2$).

Οι συμμετέχοντες διαιρέθηκαν σε δύο ομάδες: την προβιοτική ομάδα ($n=30$), στην οποία χορηγήθηκε προβιοτική κάψουλα και την ομάδα ελέγχου ($n=30$), στην οποία χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Και στις δύο ομάδες η χορήγηση έγινε χωρίς να διακοπεί η συμβατική φαρμακευτική τους αγωγή (μεθοτρεξάτη, σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, πρεδνιζολόνη). Οι προβιοτικές κάψουλες αποτελούνταν από τρία βιώσιμα λυοφιλοποιημένα στελέχη: *Lactobacillus acidophilus* (2×10^9 CFU/g), *Lactobacillus casei* (2×10^9 CFU/g) και *Bifidobacterium bifidum* (2×10^9 CFU/g). Η διάρκεια της έρευνας ήταν 8 εβδομάδες.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα η λήψη προβιοτικών συμπληρωμάτων οδήγησε σε βελτιωμένο σκορ DAS28, μειωμένα επίπεδα ινσουλίνης στον ορό (serum insulin), HOMA-B και hs-CRP συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Πιο αναλυτικά: Ως προς την επίδραση στο DAS28: η χορήγηση προβιοτικών συμπληρωμάτων σε σχέση με το placebo είχε βελτιωμένο DAS28 (-0.3 ± 0.4 έναντι -0.1 ± 0.4 , $P = 0.01$) Επιπλέον, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων ινσουλίνης στον ορό (-2.0 ± 4.3 έναντι $+0.5 \pm 4.9$ $\mu\text{IU/mL}$, $P = 0.003$) HOMA-B (-7.5 ± 18.0 έναντι $+4.3 \pm 25.0$, $P = 0.003$) και συγκεντρώσεις hs-CRP στον ορό (-6.66 ± 2.56 έναντι $+3.07 \pm 5.53$ mg/L , $P < 0.001$).

Δεν ανιχνεύθηκαν σημαντικές επιδράσεις στη διόγκωση των αρθρώσεων, στην οπτική κλίμακα πόνου VAS και σε άλλους δείκτες όπως FPG, HOMA-IR, QUICKI, στο λιπιδαιμικό προφίλ, στο μονοξείδιο του αζώτου και στους βιοδείκτες για το οξειδωτικό στρες. Οι δείκτες του λιπιδαιμικού προφίλ δεν παρουσίασαν

αξιοσημείωτες διαφορές ανάμεσα στην προβιοτική ομάδα και στην ομάδα ελέγχου. Όμως, παρατηρήθηκε μείωση μεταξύ των αρχικών και τελικών μετρήσεων στους δείκτες της ολικής χοληστερόλης (176.2 ± 30.0 έναντι 162.0 ± 30.0 $P = 0.001$) και της LDL χοληστερόλης (94.1 ± 24.8 έναντι 81.0 ± 22.8 $P < 0.001$), στους ασθενείς της προβιοτικής ομάδας.

Δεν αναφέρθηκαν παρενέργειες μετά τη χορήγηση προβιοτικών στους ασθενείς κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Μια άλλη έρευνα των Vaghef-Mehrabany E et al. (2014) είχε ως στόχο την αξιολόγηση της επίδρασης των προβιοτικών συμπληρωμάτων και πιο συγκεκριμένα του προβιοτικού στελέχους *Lactobacillus casei* 01, στα συμπτώματα και στους φλεγμονώδεις βιοδείκτες (κυτοκίνες). Στην έρευνα που έγινε κατά την περίοδο Ιουνίου - Αυγούστου 2012 συμμετείχαν συνολικά 46 γυναίκες με PA σύμφωνα με τα κριτήρια (ACR), ηλικίας 20 έως 80 ετών, με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) μικρότερο από 40 που είχαν διαγνωστεί με PA για περισσότερο από ένα 1 χρόνο με ανενεργή έως μέτρια δραστηριότητα της νόσου ($DAS28 < 5,1$).

Οι συμμετέχοντες κατατάχθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες ομάδες είτε στην ομάδα του προβιοτικού ($n=22$) είτε του εικονικού φαρμάκου ($n=24$) με βάση την κατάσταση της εμμηνόπαυσης και του ΔΜΣ. Η παρέμβαση για 8 εβδομάδες στους ασθενείς με PA με το προβιοτικό στέλεχος *Lactobacillus casei* 01, μείωσε σημαντικά την δραστηριότητα της νόσου (μέτρηση $DAS28$ $p = 0.03$) καθώς και τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες ($TNF-\alpha$, $IL-6$, $IL-12$). Επιπλέον, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην τιμή της ρυθμιστικής κυτοκίνης ($IL-10$) συγκριτικά με την αρχική μέτρηση ($P = 0.02$). Δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή στην τιμή της κυτοκίνης $IL-1 \beta$.

Επιπλέον στην προβιοτική ομάδα, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στον αριθμό των ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων ($p = 0.02$ και $p = 0.03$, αντίστοιχα, ενώ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές αλλαγές. Σημαντική μείωση καταγράφηκε και στη $hs-CRP$ του ορού ($p < 0,01$). Η βαθμολογία στην οπτική αναλογική κλίμακα πόνου (VAS) μειώθηκε σε ποσοστό 43,96% στην ομάδα που χορηγήθηκε η προβιοτική κάψουλα, και σε ποσοστό 5,99% στην ομάδα που χορηγήθηκε το εικονικό φάρμακο σε σύγκριση με την αρχική τιμή μέτρησης. Στο τέλος της έρευνας υπήρξε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο ομάδες ($P < 0,01$).

Κατά τη διάρκεια της έρευνας δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από τις ασθενείς που έλαβαν την προβιοτική κάψουλα.

Οι Pineda et al. (2011) μελέτησαν την αντιφλεγμονώδη δράση των προβιοτικών στελεχών *L. rhamnosus* GR-1 και *L. reuteri* RC-14 ως συμπληρωματική θεραπεία με την υπάρχουσα φαρμακευτική αγωγή, για την ανακούφιση των συμπτωμάτων των ασθενών με PA. Στην έρευνα πήραν μέρος ασθενείς με PA σύμφωνα με τα κριτήρια ACR, ηλικίας 18-80. Συνολικά 29 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα παρέμβασης ($n = 15$) και ομάδα εικονικού φαρμάκου ($n = 14$)

Οι ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης καταλάβαιναν μια προβιοτική κάψουλα, 2 φορές την ημέρα, που περιείχε 2 δισεκατομμύρια μονάδες σχηματισμού αποικιών (CFU) βακτηριακών κυττάρων, επιπλέον των

ανενεργών συστατικών, ενώ εκείνοι της ομάδας ελέγχου κατανάλωναν κάψουλες εικονικού φαρμάκου επί 3 μήνες. Στην αρχική μέτρηση οι ασθενείς στην προβιοτική ομάδα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου είχαν χαμηλότερες τιμές κυτοκίνες IL-8, IL-12p70, MIP-1β. Δεν παρατηρήθηκαν άλλες διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στην αρχική μέτρηση.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, στη μέτρηση των ευαίσθητων (66 TJC) και διογκωμένων αρθρώσεων (64 SJC), οι διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Επιπλέον, ως προς την επίδραση στο DAS28 αλλά και στις κυτοκίνες, ανάμεσα στις δύο ομάδες δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή. Επίσης, τα προβιοτικά μετά από 8 εβδομάδες παρέμβασης, δεν επηρέασαν τις τιμές των βιοδεικτών του οξειδωτικού στρες.

Οι ασθενείς που λάμβαναν την προβιοτική κάψουλα ανέφεραν σημαντική βελτίωση στο Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Υγείας του Stanford (HAQ). Πιο συγκεκριμένα στους ασθενείς της προβιοτικής ομάδας υπήρξε βελτίωση του δείκτη HAQ, μεταξύ αρχικής και τελικής μέτρησης (0.97 έναντι 0.80 $p = 0.02$). Αντίθετα στους ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου δεν υπήρξε αξιοσημείωτη μεταβολή στο HAQ.

Όσον αφορά τις προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες και συγκεκριμένα στις GM-CSF, IL-1α, IL-6, IL-15 και στον TNF-α, παρατηρήθηκε μια μικρή τάση για μείωση, από την προβιοτική ομάδα.

Το χρονικό διάστημα της παρέμβασης δεν ήταν αρκετό για να παρατηρηθεί σημαντική κλινική βελτίωση στους ασθενείς. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως στην συγκεκριμένη μελέτη τα προβιοτικά δεν βελτίωσαν το ACR20, και δεν παρατηρήθηκε λειτουργική βελτίωση στην προβιοτική ομάδα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Από τους συμμετέχοντες στην έρευνα δεν αναφέρθηκαν δυσμενείς επιπτώσεις από τα προβιοτικά.

3.2.2 Η αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στη Ψωρίαση

Η ψωρίαση είναι αυτοάνοση, μη μεταδιδόμενη δερματική νόσος που προκαλεί υπέρμετρο πολλαπλασιασμό των κυττάρων στην ανώτερη στοιβάδα της επιδερμίδας. πρόσφατα η ψωρίαση θεωρούνταν μόνο δερματική ασθένεια πλέον όμως συγκαταλέγεται στα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, λόγω της συμμετοχής πολλαπλών οργάνων. Τα ακριβή αίτια της ψωρίασης εξακολουθούν να παραμένουν άγνωστα. Συνήθως εμπλέκεται κάποια γενετική προδιάθεση, η οποία ενεργοποιείται πιθανότατα από άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες ή και ψυχικούς παράγοντες. Δεν υπάρχει θεραπεία για την ψωρίαση. Η νόσος εξελίσσεται χρονίως, με εξάρσεις και υφέσεις. Οι διαθέσιμες θεραπευτικές αγωγές στοχεύουν στην ανακούφιση των συμπτωμάτων, ενώ οι αλλαγές στον τρόπο ζωής, τη διαχείριση του άγχους μπορούν να συμβάλλουν στον περιορισμό των εξάρσεων. Στις παρακάτω μελέτες εξετάζεται εάν η χρήση προβιοτικών συμπληρωμάτων, έχει ευεργετικό ρόλο στη θεραπεία της ψωρίασης.

Σκοπός της μελέτης των V. Navarro-López et al. (2019), ήταν να προσδιοριστεί το ποσοστό των ασθενών με κλινική ανταπόκριση στα προβιοτικά συμπληρώματα. Η έρευνα διεξήχθη από τον Μάιο του 2015 έως τον Οκτώβριο του 2016. Στη μελέτη πήραν συνολικά μέρος 90 ασθενείς, ηλικίας 18 έως 70 ετών διαγνωσμένοι με ψωρίαση κατά πλάκα, ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας (PASI>6) για τουλάχιστον ένα έτος πριν την μελέτη.

Με τυχαία δειγματοληψία οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: ομάδα παρέμβασης (προβιοτικά) και σε ομάδα εικονικού φαρμάκου. Στους ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης χορηγήθηκε προβιοτική κάψουλα σκληρής ζελατίνης, που περιείχε ένα μείγμα 3 προβιοτικών στελεχών σε αναλογία 1:1:1 σε λυοφιλοποιημένη σκόνη με μαλτοδεξτρίνη. Τα προβιοτικά στελέχη που χορηγήθηκαν ήταν τα *Bifidobacterium longum* CECT 7347, *B. lactis* CECT 8145 και *Lactobacillus rhamnosus* CECT 8361. Η κάψουλες εικονικού φαρμάκου περιείχαν μόνο μαλτοδεξτρίνη. Σε όλη τη διάρκεια της μελέτης (12 εβδομάδες) οι ασθενείς έλαβαν θεραπευτική αγωγή με τοπικά κορτικοστεροειδή, βηταμεθαζόνη σε συνδυασμό με καλσιτριόλη, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της ψωρίασης.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης το προβιοτικό μίγμα που περιγράφηκε παραπάνω, είχε ευεργετική επίδραση μειώνοντας την σοβαρότητα της νόσου. Στο τέλος της παρακολούθησης των 12 εβδομάδων, η μέση μεταβλητή PASI75 δείχνει υψηλότερο ποσοστό απόκρισης σε ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης από ό,τι σε εκείνους της ομάδας εικονικού φαρμάκου (66,7% έναντι 45,2%). Επιπλέον, συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, η ομάδα παρέμβασης εμφάνισε υψηλότερο ποσοστό ασθενών που ταξινομούνται ως καθαρή ή σχεδόν καθαρή στον δείκτη PGA και επομένως μικρότερη ανάγκη για συνταγογράφηση κορτικοστεροειδών βηταμεθαζόνης.

Όσον αφορά τον μικροβιακό αποικισμό του εντέρου, στους ασθενείς που έλαβαν την προβιοτική κάψουλα, κατά τη διάρκεια της περιόδου παρέμβασης, ανιχνεύθηκαν τα εξής: συνολική εξαφάνιση των βακτηρίων *Micromonospora* και *Rhodococcus* και ταυτόχρονη αύξηση των *Collinsella* και *Lactobacillus*. Συγκρίνοντας τους αιματολογικούς δείκτες (CRP, TNF-α, IFN-γ, IL-23, IL-12, IL-6, IL-1β) των δύο ομάδων στο τέλος της μελέτης δεν βρέθηκαν σημαντικές αλλαγές. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την μελέτη το

ποσοστό υποτροπής ήταν 20% για την ομάδα παρέμβασης και 41.9% για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($P = 0.027$).

Οι παρενέργειες που καταγράφηκαν στις 12 εβδομάδες της παρακολούθησης δεν συσχετίστηκαν με τα προβιοτικά και το εικονικό φάρμακο.

Στην μελέτη των Groeger D et al. (2013), διερευνήθηκε η επίδραση του προβιοτικού στελέχους *B. infantis* 35624 στο προφίλ των κυτταροκινών, σε ασθενείς με ψωρίαση και σε άλλες δύο φλεγμονώδεις ασθένειες. Στην Ελκώδη Κολίτιδα και στο Σύνδρομο Χρόνιας Κόπωσης. Συνολικά στη μελέτη αυτή πήραν μέρος 131 άτομα. Πιο συγκεκριμένα:

- Ασθενείς με ψωρίαση: Επιλέχθηκαν 26 ασθενείς, ηλικίας 18 έως 60 ετών, διαγνωσμένοι με ψωρίαση κατά πλάκας ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας (PASI<16).
- Ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα: Επιλέχθηκαν 22 ασθενείς, ηλικίας 18 έως 75 ετών, διαγνωσμένοι με ενεργή ελκώδη κολίτιδα ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας (CAIA ≥ 3)
- Ασθενείς με Σύνδρομο Χρόνιας Κόπωσης: Επιλέχθηκαν 48 ασθενείς, ηλικίας 18 έως 65 ετών, διαγνωσμένοι με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης βάση των κριτηρίων CDC-1994.
- Υγιής Πληθυσμός: Συμμετείχαν 35 εθελοντές (10 άντρες και 25 γυναίκες), ηλικίας 18 έως 65 ετών. Από αυτούς 22 άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα παρέμβασης ($n=10$, *Bifidobacterium infantis* 35264) και σε ομάδα εικονικού φαρμάκου ($n=12$) για 8 εβδομάδες.

Στους ασθενείς και στους 22 υγιείς εθελοντές δόθηκαν τυχαία φακελάκια που περιείχαν είτε 1×10^{10} CFU *Bifidobacterium infantis* 35264 ή 5 g μαλτοδεξτρίνη ως εικονικό φάρμακο ανά ημέρα για 8 εβδομάδες (για 6 εβδομάδες στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα).

Σύμφωνα με τα ευρήματα της έρευνας το προβιοτικό στέλεχος *B. infantis* 35624 μείωσε τους φλεγμονώδεις βιοδείκτες τόσο σε γαστρεντερικές όσο και σε μη γαστρεντερικές φλεγμονώδεις νόσους καθώς και σε υγιή άτομα. Πιο συγκεκριμένα:

- Τα επίπεδα της CRP, μειώθηκαν στους ασθενείς με ψωρίαση, με ΣκΠ και με ΕΚ, στους οποίους χορηγήθηκε το προβιοτικό στέλεχος *B. infantis* 35264.
- Τα επίπεδα TNF- α , μειώθηκαν σημαντικά μετά από παρέμβαση για 8 εβδομάδες με το προβιοτικό στέλεχος *B. infantis* 35624 στους ασθενείς με ΣκΠ και ψωρίαση. Στους ασθενείς με ΕΚ παρατηρήθηκε μια τάση για μείωση, χωρίς όμως ιδιαίτερη στατιστική σημασία (σε αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να έπαιξε σημαντικό ρόλο ο μικρότερος χρόνος παρέμβασης). Τα επίπεδα IL-6, έδειξαν μια οριακή μείωση, στους ασθενείς με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης και ελκώδη κολίτιδα στην ομάδα παρέμβασης.
- Επιπλέον, το *B. infantis* 35624 μείωσε επίσης τους προ-φλεγμονώδεις βιοδείκτες στο πλάσμα σε υγιείς εθελοντές.

3.2.3 Η αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στην ΙΦΝΕ

Η Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου (ΙΦΝΕ) περιλαμβάνει την Ελκώδη Κολίτιδα (ΕΚ) και η νόσο του Crohn (Crohn). Το ενδιαφέρον για τη χρήση των προβιοτικών ως πιθανή ανοσοενισχυτική θεραπεία, τροφοδοτείται από νέες μελέτες που υποδηλώνουν ότι οι αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα αποτελούν πιθανό αιτιολογικό παράγοντα στην παθογένεια της ΙΦΝΕ.

Στόχος της έρευνας των I. Bjarnason et al. (2019) ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του προβιοτικού συμπληρώματος διατροφής Symprove, στην εντερική φλεγμονή και στην ποιότητα ζωής των ασθενών με Crohn και ΕΚ. Η έρευνα διεξήχθη στο King's College Hospital του Λονδίνου, από τον Νοέμβριο του 2010 έως τον Οκτώβριο του 2014. Στο διάστημα αυτό συμμετείχαν στην έρευνα συνολικά πάνω από 300 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και 250 με νόσο του Crohn. Τα κριτήρια ένταξης ήταν τα εξής: ασθενείς με ηλικία 18 έως 70 ετών, με διάγνωση της νόσου ΕΚ, Crohn τουλάχιστον 6 μήνες πριν συμμετοχή τους στην έρευνα. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν σταθερή ανενεργή νόσο όπως ορίζεται από το δείκτη ενεργότητα της νόσου (Harvey Bradshaw <5). Οι συμμετέχοντες κατατάχθηκαν τυχαία είτε στην ομάδα παρέμβασης (προβιοτικό συμπλήρωμα) είτε στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Το προβιοτικό συμπλήρωμα διατροφής Symprove (Symprove Ltd, Farnham, Surrey UK), περιείχε 4 προβιοτικά στελέχη: το *Lactobacillus rhamnosus* ncimb 30174, το *Lactobacillus Plantarum* ncimb 30173, το *Lactobacillus acidophilus* ncimb 30175 και το *Enterococcus faecium* ncimb 30176 μαζί με εκχύλισμα κριθαριού. Το εικονικό φάρμακο ήταν ένα πανομοιότυπο υγρό σε εμφάνιση και γεύση, που περιείχε νερό και αρωματικά. Δεν αναφέρθηκαν σημαντικές παρενέργειες και το προβιοτικό ήταν καλά ανεκτό από όλους. Από την έρευνα δεν προέκυψαν σημαντικές αλλαγές σε καμία από τις μετρούμενες παραμέτρους εκτός από το FCAL. Συνεπώς το προβιοτικό συμπλήρωμα μπορεί να έχει αντιφλεγμονώδη δράση στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Πιο συγκεκριμένα:

- Ως προς το FCAL στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα: Οι διαφορές στο FCAL πριν και μετά την παρέμβαση δεν παρουσιάζουν στατιστικό ενδιαφέρον ($P = 0.076$). Στις μετά αναλύσεις που διεξήχθησαν στην ομάδα παρέμβασης τα επίπεδα καλπροτεκτίνης μειώθηκαν σημαντικά στους ασθενείς με ΕΚ μετά από 4 εβδομάδες ($P = 0,011$ και $0,001$ t τεστ και Wilcoxon, αντίστοιχα), ενώ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου τα επίπεδα αυξήθηκαν ($p = 0,236$ και $0,81$ t τεστ και Wilcoxon αντίστοιχα).
- Ως προς το FCAL στους ασθενείς με νόσο Crohn: Οι ίδιες αναλύσεις δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές αλλαγές (οι τιμές P κυμαίνονταν από $0,14$ - $0,46$).

Οι παρενέργειες που καταγράφηκαν από την κατανάλωση του προβιοτικού συμπληρώματος δεν αναφέρθηκαν ως σημαντικές και το προβιοτικό θεωρήθηκε καλά ανεκτό από όλους.

Σκοπός της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης των Derwa et al. (2017) ήταν να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα των προβιοτικών, σε σύγκριση με τα 5-ASAS ή το εικονικό φάρμακο, όσον αφορά την αποτυχία επίτευξης ύφεσης σε ενεργή ΙΦΝΕ και την υποτροπή της δραστηριότητας της νόσου σε ανενεργή ΙΦΝΕ. Αναζήτησαν στις βάσεις δεδομένων MEDLINE, EMBASE, και Cochrane Library

(CENTRAL) τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) που έγιναν μέχρι τον Νοέμβριο του 2016 και αφορούσαν την σύγκριση των προβιοτικών με 5-αμινοσαλικυλικά (5-ASA) ή εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn. Εξετάστηκαν τα ακόλουθα: η αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στην επίτευξη ύφεσης σε ενεργή ελκώδη κολίτιδα, στην πρόληψη υποτροπής σε ανενεργή ΕΚ, στην επίτευξη ύφεσης σε ενεργή Crohn και στην πρόληψη υποτροπής σε ανενεργή Crohn. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα:

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα στην επίτευξη ύφεσης σε ενεργό ΕΚ:

- Σε 7 RCTs με προβιοτικό και placebo, συνολικά 535 ασθενείς με ήπια - μέτρια ενεργή ΕΚ - υπήρξε αποτυχία επίτευξης ύφεσης: σε ποσοστό 56.3% έναντι 66.3%, PR 0.86; 95% CI= 0.68-1.08
- Σε 1 RCT με προβιοτικό και 5-ASA, 116 ασθενείς - υπήρξε αποτυχία επίτευξης ύφεσης: σε ποσοστό 31.6% έναντι 25.4%, RP 1.24; 95% CI=0.70-2.22
- Σε 3 RCT με συνδυασμό προβιοτικών στελεχών όπως το VSL#3 (*Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, και *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, και *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis* και *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*) και placebo, συνολικά 319 ασθενείς. Το VSL#3 είχε ευεργετικά αποτελέσματα. Υπήρξε επίτευξη ύφεσης: σε ποσοστό 75.2% έναντι 56.2%, PR 0.74; 95%, CI= 0.63-0.87 NNT=5.

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα στην πρόληψη υποτροπής σε ανενεργή ΕΚ τα προβιοτικά φαίνεται να έχουν εξίσου καλή επίδραση με τα 5-ASAs. Δεν υπήρξε όφελος από τη χρήση προβιοτικών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στην πρόκληση ύφεσης σε ενεργό Crohn, στην πρόληψη υποτροπής της ανενεργής Crohn ή ΕΚ.

3.2.4 Η αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στη Σκλήρυνση κατά πλάκας

Η Σκλήρυνση κατά Πλάκας (ΣκΠ) ή Πολλαπλή Σκλήρυνση, όπως αλλιώς ονομάζεται, είναι μια φλεγμονώδης και αυτοάνοση νευρολογική διαταραχή που οδηγεί σε απομυελίνωση. Η παθογένεια της νόσου δεν είναι γνωστή. Η ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και η καταστολή των φλεγμονωδών οδών φαίνεται να έχει θετική επίδραση στην πορεία αυτής της νόσου. Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι η κατανάλωση προβιοτικών, μέσω της μεταβολής του εντερικού μικροβιώματος βοηθάει στη βελτίωση της ανοσολογικής και φλεγμονώδους ανταπόκρισης στην σκλήρυνση κατά πλάκας.

Στόχος της συστηματικής ανασκόπησης των Morshedi et al. (2019) ήταν η αξιολόγηση της επίδρασης των προβιοτικών σε ανθρώπους και ζώα με σκλήρυνση κατά πλάκας και να διερευνηθούν οι μηχανισμοί αποτελεσματικότητας τους, τόσο στην ανοσολογική λειτουργία όσο και στη φλεγμονή. Οι μελέτες αναζητήθηκαν στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Cochrane Library (CENTRAL), Scopus, EMBASE, Web of Science, Google Scholar μέχρι και τις 24 Δεκεμβρίου 2018. Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με ΣκΠ με σκορ Expanded Disability Status Scale ή κλίμακα EDSS ≤ 4.5 , ηλικίας 18 - 60 ετών. Η πλειονότητα των συμμετεχόντων ήταν γυναίκες, ηλικιακής ομάδας 48 - 60.

Οι δύο επιλεγμένες μελέτες σε ανθρώπους ανέφεραν σημαντική επίδραση των προβιοτικών σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Τα άτομα των δύο μελετών στην ομάδα παρέμβασης εμφάνισαν χαμηλότερα επίπεδα hs-CRP. Στη μελέτη Kouchaki et al. (2016) μετά από 12 εβδομάδες παρέμβασης με προβιοτική κάψουλα (*L. acidophilus*, *L. casei*, *B. bifidum* και *L. fermentum* 2×10^9 CFU/ ημέρα) η λειτουργία των Β κυττάρων μειώθηκε δραστικά.

Στη μελέτη των Salami et al. (2019) μετά από 16 εβδομάδες παρέμβασης με προβιοτική κάψουλα (*L. casei*, *L. fermentum*, *B. infantis*, *B. lactis*, *L. reuteri*, και *L. plantarum* 2×10^9 CFU/ ημέρα) αξιολογήθηκαν οι φλεγμονώδεις βιοδείκτες (IL-6, TNF- α , hs-CRP.) Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η προβιοτική θεραπεία μείωσε σημαντικά τα επίπεδα του δείκτη IL-6. Επιπλέον παρατήρησαν κρίσιμη αύξηση των επιπέδων της IL-10 στον ορό.

Στη μελέτη των Tankou et al. (2018) ερευνήθηκε η επίδραση του VSL#3 στο μικροβίωμα του εντέρου και στο περιφερικό ανοσοποιητικό σύστημα σε υγιή πληθυσμό και σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Για τη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 22 άτομα, 9 ασθενείς με υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση κατά πλάκας με θεραπεία οξικής γλαστερίνης (n=7) ή χωρίς θεραπεία (n=2) και υγιείς μάρτυρες (n=13). Χορηγήθηκαν και στις 3 ομάδες από το στόμα VSL#3 δύο φορές την ημέρα (συνολικά 3600 δισεκατομμύρια CFU/ημέρα) για 2 μήνες.

Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η χορήγηση προβιοτικού συνδυασμού VSL#3 σχετίζεται με αλλαγές στη δομή και τη σύνθεση του μικροβιακού εντέρου σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και σε υγιείς μάρτυρες. Η χορήγηση του VSL#3 συσχετίστηκε με αύξηση αρκετών ειδών, συμπεριλαμβανομένων των *Lactobacillus*, *Streptococcus* και *Bifidobacterium* σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Επιπλέον διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση του VSL#3 σχετίζεται με μειωμένη άλφα ποικιλότητα σε υγιείς μάρτυρες ενώ

δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στην άλφα ποικιλότητα σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση μετά τη χορήγηση VSL#3.

Ως προς το ανοσοποιητικό σύστημα, η χορήγηση VSL#3 εμφάνισε μια αντιφλεγμονώδη περιφερική εγγενή ανοσολογική απάντηση (φυσική ανοσία), που χαρακτηρίζεται από μειωμένη συχνότητα των ενδιάμεσων μονοκυττάρων (αυξημένα CD14, μειωμένα CD16) σε άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας, και μειωμένη MFI συνδιεγερτικού δείκτη CD80 σε κλασικά μονοκύτταρα σε υγιείς μάρτυρες.

Τα αποτελέσματα μετά τη διακοπή του VSL#3 έδειξαν μία προ-φλεγμονώδη ανοσολογική απάντηση που χαρακτηριζόταν από αυξημένη συχνότητα φλεγμονωδών μονοκυττάρων (μειωμένα CD14, αυξημένα CD16) στους υγιείς μάρτυρες. Κανένας από τους ασθενείς δεν παρουσίασε υποτροπή κατά τη διάρκεια ή μετά την προσθήκη προβιοτικών. Στη διάρκεια της παρέμβασης δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τους ασθενείς ή από τους κλινικούς ιατρούς.

4. Συζήτηση

Στη παρούσα συστηματική ανασκόπηση, εξετάστηκαν οι επιδράσεις αρκετών προβιοτικών συμπληρωμάτων στις ανοσολογικές και φλεγμονώδεις απαντήσεις σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα. Η πλειονότητα των μελετών που εξετάστηκαν κατέγραψε σημαντικές ευεργετικές επιδράσεις που περιγράφονται συνοπτικά στο πίνακα 1. Η χορήγηση προβιοτικών οδήγησε σε αύξηση των αντιοξειδωτικών παραγόντων και μείωση των προφλεγμονωδών δεικτών στις περισσότερες μελέτες. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε μείωση στους δείκτες hs-CRP, TNF- α , και IL-6. Αναφορικά με την προβιοτική παρέμβαση, τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα στελέχη ανήκουν στα είδη *Lactobacillus* & *Bifidobacterium*.

Με βάση τα αποτελέσματα των μελετών η χορήγηση προβιοτικών μπορεί να βελτιώσει την κλινική εικόνα της νόσου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Στις μελέτες των Zamani et al., των Vaghef-Mehrabany E et al. και των Pineda et al. (2011) ερευνήθηκε η επίδραση διαφορετικών προβιοτικών στελεχών σε αρκετούς βιοδείκτες σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Αναφορικά με το δείκτη HAQ, στην μελέτη των Pineda et al., η παρέμβαση με τα προβιοτικά στελέχη *L. rhamnosus* GR-1 and *L. reuteri* RC-14 σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα για 3 μήνες είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του δείκτη. Αντίθετα, στην παρέμβαση με το προβιοτικό στέλεχος *Lactobacillus rhamnosus* GG για 12 μήνες στην μελέτη των Zamani et al., δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή. Το προβιοτικό στέλεχος *L. casei* 01 στη μελέτη των Vaghef-Mehrabany E et al., είχε θετική επίδραση στους ασθενείς με PA, μειώνοντας σημαντικά το δείκτη VAS. Σε αντίστοιχο αποτέλεσμα κατέληξε και η μελέτη των Mandel et al., [53] στην οποία σημειώθηκε σημαντική βελτίωση στο δείκτη VAS από το προβιοτικό στέλεχος *Bacillus coagulans*. Αντίθετα, στην μελέτη των Zamani et al., η βελτίωση στο δείκτη VAS δεν ήταν σημαντική, ενώ στην μελέτη των Pineda et al., αξιολογήθηκε μόνο ο δείκτης HAQ.

Η ψωρίαση έχει συσχετιστεί με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Τα προβιοτικά βελτιώνουν σημαντικά τις πεπτικές διαταραχές και για αυτό όλο και περισσότερες μελέτες ερευνούν το ρόλο των προβιοτικών στη βελτίωση των συμπτωμάτων αλλά και την κλινική εικόνα της νόσου. Οι V. Navarro-López et al., υπέδειξαν ότι η προβιοτική παρέμβαση που χορηγήθηκε ως συμπληρωματική θεραπεία μαζί με τοπικά κορτικοστεροειδή σε ασθενείς με ψωρίαση, μπορεί να μειώσει τη σοβαρότητα της νόσου (βελτιωμένοι δείκτες PASI75 και PGA). Επιπλέον παρατηρήθηκε θετική επίδραση του προβιοτικού μίγματος στην εξέλιξη της ψωρίασης. Οι ασθενείς που είχαν λάβει αγωγή με το προβιοτικό μίγμα είχαν μικρότερο κίνδυνο υποτροπής από αυτούς που είχαν λάβει το placebo. Στην μελέτη των Groeger D et al., αξιολογήθηκε η επίδραση του προβιοτικού στελέχους *Bifidobacterium infantis* 35264 κυρίως στους προφλεγμονώδεις δείκτες και ειδικότερα στις κυτοκίνες IL-6 και TNF- α . Τα ευρήματα της έρευνας έδειξαν βελτίωση σε αυτούς τους δείκτες σε ασθενείς με γαστρεντερικές αλλά και με μη γαστρεντερικές φλεγμονώδεις νόσους καθώς και σε υγιή άτομα.

Διάφορα προβιοτικά (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* GG, *E. Coli* nissle 1917, *Saccharomyces boulardii*, VSL#3) έχουν χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά σε συνήθη νοσήματα του γαστρεντερικού συστήματος. Η προληπτική αλλά και θεραπευτική δράση ορισμένων προβιοτικών (π.χ. *E. Coli* nissle 1917, *Saccharomyces boulardii*, VSL#3) έχει στηριχθεί πλήρως σε περιπτώσεις όπως της οξείας ιογενούς διάρροιας (ακόμα και σε παιδιά), της διάρροιας των ταξιδιωτών, της διάρροιας από λήψη αντιβιοτικών και

της κολίτιδας από το *Clostridium difficile*. Δεδομένου ότι τα προβιοτικά μπορούν να τροποποιήσουν το εντερικό μικροβίωμα, η αποτελεσματικότητά τους έχει μελετηθεί αρκετά σε ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου. Τα δεδομένα μέχρι σήμερα δείχνουν ότι ορισμένα προβιοτικά, όπως το VSL#3 μπορούν να μειώσουν το ποσοστό των υποτροπών της ελκώδους κολίτιδας [54]. Στην συστηματική ανασκόπηση των Derwa et al., έπειτα από παρέμβαση με το προβιοτικό VSL#3, υπήρξε επίτευξη ύφεσης σε ασθενείς με ενεργή ελκώδη κολίτιδα σε ποσοστό 75.2% έναντι 56.2%. Στη μελέτη των I. Bjarnason et al., το προβιοτικό συμπλήρωμα διατροφής Symprove, σχετίζεται με μειωμένη εντερική φλεγμονή σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

Επιπρόσθετα, το προβιοτικό στέλεχος VSL#3 χρησιμοποιήθηκε στην μελέτη των Tankou et al, όπου εμφάνισε αντιφλεγμονώδη περιφερική εγγενή ανοσολογική απάντηση, σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Μόνο λιγότερες μελέτες έχουν αξιολογήσει την επίδραση των προβιοτικών συμπληρωμάτων στην σκλήρυνση κατά πλάκας σε ανθρώπους και ζώα. Όπως φαίνεται από την συστηματική μελέτη των Morshedi et al, τα μέχρι σήμερα δεδομένα που έχουν προκύψει από μελέτες κυρίως σε ζωικά μοντέλα υποδεικνύουν ότι τα προβιοτικά μπορεί να καθυστερούν την εμφάνιση της νόσου. Επιπλέον, όπως υποδηλώνεται στην παραπάνω μελέτη τα προβιοτικά μπορούν να επηρεάσουν θετικά τη διαταραχή του ΚΝΣ και τη διαδικασία της απομυελίνωσης, βελτιώνοντας τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος.

Όσον αφορά τη διάρκεια των παρεμβάσεων, στις μελέτες αναφέρονται από 4 έως 16 εβδομάδες, ανεξάρτητα από τη δοσολογία και τον τύπο του προβιοτικού είδους. Σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση λόγω της ετερογένειας των ασθενών που μελετηθήκαν, δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα ώστε να θεωρήσουμε κάποιο χρονικό διάστημα ευνοϊκότερο.

Τα προβιοτικά θεωρούνται γενικά ασφαλή, καθώς χρησιμοποιούνται με ασφάλεια σε τρόφιμα και γαλακτοκομικά προϊόντα για πάνω από εκατό χρόνια. Κατά καιρούς έχουν περιγράψει θεωρητικοί κίνδυνοι, όπως υπερβολική αναλογική διέγερση σε ευαίσθητα άτομα, συστηματικές λοιμώξεις κ.α. [38] Παρόλα αυτά οι μελέτες έδειξαν συμφωνία ως προς την ασφάλεια των προβιοτικών και παρά την ετερογένεια των ασθενών δεν αναφέρθηκαν παρενέργειες από την χρήση τους.

Τα ευρήματα από τις μελέτες υποδεικνύουν την ανισορροπία του εντερικού μικροβιώματος ως πιθανό παράγοντα παθογένειας των αυτοάνοσων νοσημάτων. Σε αρκετές από αυτές, περιγράφονται τόσο οι μηχανισμοί που σχετίζονται με τις επιδράσεις της εντερικής δυσβίωσης και την ανοσολογική απόκριση, όσο και οι μηχανισμοί που σχετίζονται με τις επιδράσεις της χορήγησης προβιοτικών και την ανοσολογική και φλεγμονώδη απόκριση.

Περιορισμοί

Οι σημαντικότεροι περιοριστικοί παράγοντες αυτής της συστηματικής ανασκόπησης ήταν οι εξής: α) η σύνθεση του μικροβιώματος είναι διαφορετική για κάθε άνθρωπο και επηρεάζεται από παράγοντες όπως ο τρόπος γέννησης και η διατροφή. Στις περισσότερες μελέτες από αυτές που τελικά συμπεριλήφθηκαν η σύνθεση του μικροβιώματος δεν αξιολογήθηκε β) Δεν υπάρχουν δεδομένα για την διατροφή των ασθενών και για τις επιδράσεις των προβιοτικών και των πρεβιοτικών που λαμβάνονται μέσω των τροφίμων. Οι διαφορές ανάμεσα στις διατροφικές συνήθειες των συμμετεχόντων/ασθενών θα πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη για να θεωρείται “έγκυρο” το αποτέλεσμα της παρέμβασης γ) κατά την

αναζήτηση βιβλιογραφίας δεν βρέθηκαν μελέτες (μέσα στην τελευταία δεκαετία) για την επίδραση των προβιοτικών σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα κάτω των 18 ετών. Συνεπώς δεν μπορεί να εξαχθεί κάποιο συμπέρασμα ως προς το συγκεκριμένο ερώτημα δ) επιπλέον δεν βρέθηκαν κατάλληλες μελέτες όσον αφορά τα κριτήρια ένταξης, που να αφορούν την παρέμβαση με προβιοτικό με λειτουργικό τρόφιμο.

Συμπεράσματα

Με βάση τα προαναφερθέντα το εντερικό μικροβίωμα αποτελεί έναν σημαντικό τροποποιήσιμο παράγοντα για την πρόληψη, τη διαχείριση αλλά κυρίως για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των αυτοάνοσων νοσημάτων. Από τα αποτελέσματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης αλλά και από τα μέχρι σήμερα (Απρίλιος του 2021) βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τους μηχανισμούς δράσης και τις ευεργετικές επιδράσεις των προβιοτικών, δεν μπορεί να εξαχθεί σαφές κλινικό συμπέρασμα για την χορήγηση προβιοτικών συμπληρωμάτων ως θεραπευτική συμπληρωματική προσέγγιση. Απαιτούνται ακόμα αρκετές μελέτες για την αποσαφήνιση του δυνητικού ρόλου της προβιοτικής θεραπείας στην ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος και την καταστολή της φλεγμονής.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Institute of Medicine (US) Food Forum. The Human Microbiome, Diet, and Health: Workshop Summary. Washington (DC): National Academies Press (US); 2013.
2. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev*. 2012;70 Suppl 1(Suppl 1):S38-S44. doi:10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x
3. Kundu P, Blacher E, Elinav E, Pettersson S. Our Gut Microbiome: The Evolving Inner Self. *Cell*. 2017;171(7):1481-1493. doi:10.1016/j.cell.2017.11.024
4. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307(5717):1915-1920. doi:10.1126/science.1104816
5. Proctor L. Priorities for the next 10 years of human microbiome research. *Nature*. 2019;569(7758):623-625. doi:10.1038/d41586-019-01654-0
6. Obata Y, Pachnis V. The Effect of Microbiota and the Immune System on the Development and Organization of the Enteric Nervous System. *Gastroenterology*. 2016;151(5):836-844. doi:10.1053/j.gastro.2016.07.044
7. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8787-8803. doi:10.3748/wjg.v21.i29.8787
8. World Gastroenterology Organisation practice guideline: Probiotics and prebiotics. *Arab J Gastroenterol*. 2009;10(1):33-42. doi:10.1016/j.ajg.2009.03.001
9. Cresci GA, Bawden E. Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(6):734-746. doi:10.1177/0884533615609899
10. Tlaskalová-Hogenová H, Stepánková R, Hudcovic T, et al. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol Lett*. 2004;93(2-3):97-108. doi:10.1016/j.imlet.2004.02.005
11. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006;124(4):837-848. doi:10.1016/j.cell.2006.02.017
12. Kverka M, Tlaskalova-Hogenova H. Two faces of microbiota in inflammatory and autoimmune diseases: triggers and drugs. *APMIS*. 2013;121(5):403-421. doi:10.1111/apm.12007
13. Yousefi, B., M. Eslami, A. Ghasemian, P. Kokhaei and Abdolvahid Sadeghnejhad. "Probiotics can really cure an autoimmune disease." *Gene Reports* 15 (2019): 100364.
14. Sattler S. The Role of the Immune System Beyond the Fight Against Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1003:3-14. doi:10.1007/978-3-319-57613-8_1_
15. <https://pathology.jhu.edu/autoimmune/causes>
16. Avrameas, S., Ternynck, T., Tsonis, I. A., & Lymberi, P. (2007). Naturally occurring B-cell autoreactivity: a critical overview. *Journal of autoimmunity*, 29(4), 213–218. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2007.07.010>

17. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2003;2(3):119-125. doi:10.1016/s1568-9972(03)00006-5
18. Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest.* 2015;125(6):2228-2233. doi:10.1172/JCI78088
19. De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* 2019;195(1):74-85. doi:10.1111/cei.13158
20. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol.* 2017;18(7):716-724. doi:10.1038/ni.3731
21. Song H, Fang F, Tomasson G, et al. Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease. *JAMA.* 2018;319(23):2388-2400. doi:10.1001/jama.2018.7028
22. Perricone C, Versini M, Ben-Ami D, et al. Smoke and autoimmunity: The fire behind the disease. *Autoimmun Rev.* 2016;15(4):354-374. doi:10.1016/j.autrev.2016.01.001
23. Δούκας Χ. Αυτοάνοσα νοσήματα σε άρρενες: Ορμονικοί και Γενετικοί Παράγοντες
24. Benagiano M, Bianchi P, D'Elios MM, Brosens I, Benagiano G. Autoimmune diseases: Role of steroid hormones. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;60:24-34. doi:10.1016/j.bpobgyn.2019.03.001
25. Ercolini AM, Miller SD. The role of infections in autoimmune disease. *Clin Exp Immunol.* 2009;155(1):1-15. doi:10.1111/j.1365-2249.2008.03834.x
26. Richardson B. The interaction between environmental triggers and epigenetics in autoimmunity. *Clin Immunol.* 2018;192:1-5. doi:10.1016/j.clim.2018.04.005
27. Karra E, Batterham RL. The role of gut hormones in the regulation of body weight and energy homeostasis. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316(2):120-128. doi:10.1016/j.mce.2009.06.010
28. Ren C, Zhang Q, de Haan BJ, Zhang H, Faas MM, de Vos P. Identification of TLR2/TLR6 signalling lactic acid bacteria for supporting immune regulation. *Sci Rep.* 2016;6:34561. Published 2016 Oct 6. doi:10.1038/srep34561
29. Kechagia M, Basoulis D, Konstantopoulou S, et al. Health benefits of probiotics: a review. *ISRN Nutr.* 2013;2013:481651. Published 2013 Jan 2. doi:10.5402/2013/481651
30. Reid G, Gadir AA, Dhir R. Probiotics: Reiterating What They Are and What They Are Not. *Front Microbiol.* 2019;10:424. Published 2019 Mar 12. doi:10.3389/fmicb.2019.00424
31. Food and Agriculture Organization of the United Nations. & World Health Organization. & Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. & Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. (2006). Probiotics in food : health and nutritional properties and guidelines for evaluation : Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, Cordoba, Argentina, 1-4 October 2001 [and] Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food, London, Ontario, Canada, 30 April -1 May 2002. Rome [Italy] : Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization

32. European Food Safety Authority. 2021. Qualified presumption of safety (QPS). [online] Available at: <<https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/qualified-presumption-safety-qps>> [Accessed 30 April 2021].
33. Day RL, Harper AJ, Woods RM, Davies OG, Heaney LM. Probiotics: current landscape and future horizons. *Future Sci OA*. 2019;5(4):FSO391. Published 2019 May 3. doi:10.4155/fsoa-2019-0004
34. Puebla-Barragan S, Reid G. Forty-five-year evolution of probiotic therapy. *Microb Cell*. 2019;6(4):184-196. Published 2019 Apr 1. doi:10.15698/mic2019.04.67334
35. Zajac AE, Adams AS, Turner JH. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015 Jun;5(6):524-32. doi: 10.1002/alr.21492. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25899251; PMCID: PMC4725706.
36. Zajac AE, Adams AS, Turner JH. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015 Jun;5(6):524-32. doi: 10.1002/alr.21492. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25899251; PMCID: PMC4725706.
37. [Internet] iatrikionline.gr. 2021 [cited 30 April 2021]. Available from: https://www.iatrikionline.gr/Gastro_37/5.pdf
38. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015;60 Suppl 2(Suppl 2):S129-S134. doi:10.1093/cid/civ085
39. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics [published correction appears in *Adv Nutr*. 2020 Jul 1;11(4):1054]. *Adv Nutr*. 2019;10(suppl_1):S49-S66. doi:10.1093/advances/nmy063
40. Shida K, Kiyoshima-Shibata J, Kaji R, Nagaoka M, Nanno M. Peptidoglycan from lactobacilli inhibits interleukin-12 production by macrophages induced by *Lactobacillus casei* through Toll-like receptor 2-dependent and independent mechanisms. *Immunology*. 2009;128(1 Suppl):e858-e869. doi:10.1111/j.1365-2567.2009.03095.x
41. Rose NR. Mechanisms of autoimmunity. *Semin Liver Dis*. 2002;22(4):387-394. doi:10.1055/s-2002-35708
42. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement [published online ahead of print, 2021 Feb 9]. *J Clin Epidemiol*. 2021;134:103-112. doi:10.1016/j.jclinepi.2021.02.003
43. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial
44. Zamani B, Golkar HR, Farshbaf S, et al. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(9):869-879. doi:10.1111/1756-185X.12888
45. Vaghef-Mehrabany E, Alipour B, Homayouni-Rad A, Sharif SK, Asghari-Jafarabadi M, Zavvari S. Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition*. 2014;30(4):430-435. doi:10.1016/j.nut.2013.09.007

-
46. Pineda Mde L, Thompson SF, Summers K, de Leon F, Pope J, Reid G. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active rheumatoid arthritis. *Med Sci Monit*. 2011;17(6):CR347-CR354. doi:10.12659/msm.881808
47. Navarro-López V, Martínez-Andrés A, Ramírez-Boscá A, et al. Efficacy and Safety of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains in Patients with Psoriasis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(12):1078-1084. doi:10.2340/00015555-3305
48. Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, et al. Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes*. 2013;4(4):325-339. doi:10.4161/gmic.25487
49. Bjarnason I, Sission G, Hayee B. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in patients with asymptomatic ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflammopharmacology*. 2019;27(3):465-473. doi:10.1007/s10787-019-00595-4
50. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(4):389-400. doi:10.1111/apt.14203
51. Morshedi M, Hashemi R, Moazzen S, Sahebkar A, Hosseini ES. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of probiotics in multiple sclerosis: a systematic review. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):231. Published 2019 Nov 21. doi:10.1186/s12974-019-1611-4
52. Tankou SK, Regev K, Healy BC, et al. Investigation of probiotics in multiple sclerosis [published correction appears in *Mult Scler*. 2019 Jan;25(1):176]. *Mult Scler*. 2018;24(1):58-63. doi:10.1177/1352458517737390
53. Mandel DR, Eichas K, Holmes J. Bacilluscoagulans: A viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 2010;10:1–7.
54. Jonkers D, Stockbrugger R. Review article: Probiotics in gastrointestinal and liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 Suppl 2:133-48.